



This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

### Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

- + *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
- + *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
- + *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
- + *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

### About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at <http://books.google.com/>

BIOLOGY LIBRARY





BIOLOGY LIBRARY







RC  
960  
W53

1/4 bd.

*of. van Groot*

87

## **MEDEDEELINGEN**

UIT HET

# **GENEESKUNDIG LABORATORIUM**

TE

**WELTEVREDEN.**

**2e Serie A. No. 5.**

**2e Serie B. No. 3.**

---

BATAVIA  
JAV. BOEKH. & DRUKKERIJ  
1904.



# **MEDEDEELINGEN**

UIT HET

# **GENEESKUNDIG LABORATORIUM**

TE

**WELTEVREDEN.**

**2e Serie A. No. 5.**



## **Beknopt verslag van de Werkzaamheden in het Geneeskundig Laboratorium gedurende het jaar 1903.**

---

### **A. Personeel.**

Onder het personeel van het Geneeskundig Laboratorium kwamen de volgende mutatien voor.

Bij Gouvernements Besluit dd. 19 Juni 1903 no. 7 werd de Arts G. VAN HOUTUM, bij resolutie van den Minister van Koloniën dd. 4 April Lett. D. No. 40 ter beschikking gesteld van den Gouverneur-Generaal van Ned. Indië, belast met de waarneming der betrekking van onder-directeur van het Geneeskundig Laboratorium voor den verderen duur van het bij besluit van 22 Mei 1902 no. 30 aan den onder-directeur dier inrichting Dr. G. GRIJNS verleende verlof naar Europa.

Aan Dr. P. A. BOORSMA, belast met het onderzoek naar de scheikundige samenstelling der inlandsche voedingsmiddelen, werd bij Gouvernements Besluit dd. 6 April 1903 no. 11 verlof verleend wegens ziekte naar Nederland voor den tijd van twee jaren. Pogingen om, ter voortzetting van het onderzoek, een anderen scheikundige te krijgen, bleven tot nog toe zonder gevolg.

RADEN MAS KOERANTIL, sedert 1 Januari 1902 op proef werkzaam als 1<sup>e</sup> bediende, werd bij besluit van den Directeur van Onderwijs, Eeredienst en Nijverheid dd. 31 December 1902 no. 22474 voor vast in die betrekking aangesteld.

Het personeel van het Geneeskundig Laboratorium bestond dienstvolgens op ultimo December 1903 uit:

J. DE HAAN, Arts, Directeur.

G. VAN HOUTUM, Arts, waarnemend onder-directeur.

G. W. KIEWIET DE JONGE, Arts, Leeraar bij den Cursus in tropische ziekten.

## II

J. K. F. DE DOES. Gouvernements veearts, gedetacheerd.  
RADEN MAS KREBET, alias DJAJENG WINOTO, Amanuensis.  
RADEN MAS KOERANTIL, 1<sup>e</sup> bediende.  
3 inlandsche bedienden.

### B. Werkzaamheden.

Zooals gewoonlijk werd ook dit jaar een aantal onderzoeken verricht, uitsluitend van diagnostisch belang, ten behoeve van den civielen en militairen geneeskundigen dienst, den civielen en militairen veterinaire dienst en voor particulieren op Java en de Buitenbezittingen. Deze onderzoeken, waarvan het aantal steeds stijgende is, neemt een groot gedeelte van onzen tijd in beslag. Vooral de, dit jaar blijkbaar meer dan anders op verschillende plaatsen heerschende febris typhoïdea, maakte zeer dikwijls een onderzoek noodig.

De studie der polyneuritis bij kippen werd na het vertrek van Dr. GRIJNS tijdelijk gestaakt, doch later weder ter hand genomen, om na te gaan of zich bij kippen, die deze ziekte vertoonden, hetzij in het bloed, hetzij in de aangetaste zenuwen zelf, micro-organismen of toxinen bevinden, die de oorzaak der ziekteverschijnselen zouden kunnen zijn. Dit onderzoek in allerlei richtingen en op allerlei wijzen gedaan, leidde evenwel telkens tot negatieve uitkomsten. Ter gelegener tijd zal, wanneer deze onderzoeken met die door Dr. GRIJNS zelf verricht tot één geheel kunnen worden samengebracht, hier omtrent een meer uitvoerig verslag worden uitgebracht.

Door den Heer VAN HOUTUM werden de onderzoeken over de kunstmatige kweaking van den lepra-bacil, in Ceylon begonnen, voortgezet. Aldaar was door hem uit het weefsel einer lepreuse nieuwvorming een micro-organisme gekweekt, dat, krachtens een eigenaardige reactie met het bloedserum van lepra lijders, voor den lepra-bacil werd gehouden. Gedurende de maanden Juli tot en met December is getracht uit het zieke weefsel en uit weefselvocht van lepra-lijders microben te kweken. Daarbij werd een methode gevuld, die berust op de eigenschappen der in Ceylon gekweekte bacterie. In de meeste gevallen werden culturen van bacillen verkregen die identiek zijn met de in Ceylon gekweekte. Daar echter

### III

geen dezer bacillen bij proefdieren ziekte teweegbrengt, is het moeielijk en zeer tijdrovend deze te identificeeren. Deze onderzoeken zijn nog lang niet ver genoeg gevorderd om daaromtrent iets naders mede te kunnen delen.

Een belangrijke vraag die zich aan ons voordeed was: is de verlichting in onze scholen voldoende? Er zijn gegronde redenen om daaraan te twijfelen en daarom werd besloten een onderzoek in te stellen op de verschillende scholen. Het onderzoek is eerst verricht op ééne school, ten einde de methode, die wij ons hebben voorgesteld te volgen, te beproeven.

Toen die goed bleek, is door ondergetekende op een vergadering van het Onderwijzersgenootschap een voordracht gehouden over „De verlichting onzer scholen”, ten einde de belangstelling van het onderwijzend personeel voor het onderzoek op te wekken, daar van hunne hulp daarbij zal moeten worden gebruik gemaakt. Na afloop van het geheele onderzoek zal daaromtrent uitvoerig verslag worden gedaan.

Omtrent de volgende onderwerpen werden meer uitgebreide onderzoeken verricht, die na bekomen machtiging zullen worden afgedrukt in het Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indië, onder de rubriek: „Mededeelingen uit het Geneeskundig Laboratorium”.

Het urobiline gehalte der urine van malaria-lijders door G. W. KIEWIET DE JONGE.

Aanteekeningen over het kleuren van malaria-parasieten door G. W. KIEWIET DE JONGE.

De veranderingen in de nieren bij lijders aan febris haemoglobinurica door J. DE HAAN.

Er werden gedurende het afgelopen jaar 2 cursussen in tropische ziekten gegeven en wel gedurende de maanden Februari, Maart en April en Juli, Augustus en September.

Aan den 1<sup>en</sup> Cursus werd deelgenomen door de burgerge-neeskundigen Dr. B. FERF en J. SIJKENS BROUWERS, den Officier van Gez. der 2<sup>e</sup> kl. Dr. J. S. P. MOLTZER en den Officier van Gez. der 2<sup>e</sup> kl. H. M. Zeemacht F. SIKKEMA. Door ernstige ongesteldheid van langeren duur was Dr. B. FERF ongeveer halverwege den cursus genoodzaakt dien op te geven.

## IV

Aan den 2<sup>en</sup> Cursus werd deelgenomen door den Officier van Gezondheid der 2<sup>e</sup> kl. H. M. Zeemacht L. BACKER OVERBEEK en den burgergeneeskundige Dr. A. J. C. J. P. BAKKER.

De in December 1902 aangevangen bijkouw der voor den Cursus in tropische ziekten bestemde afzonderlijke lokalen, ondervond door tegenspoeden van verschillenden aard allerlei vertraging, zoodat eerst in Juni deze in gebruik konden worden genomen. De gebouwen voldoen zeer goed aan alle billijk gestelde eischen.

Op de zoogenaamde Cursus-zaal in het Militaire Hospitaal werden ten behoeve van het onderwijs de volgende patienten verpleegd:

		Europ.	Inl.	Chin.
Malaria	tertiana . . . . .	25	23	—
	tropica . . . . .	43 <sup>1)</sup> <sup>2)</sup> <sup>3)</sup>	41 <sup>3)</sup> <sup>4)</sup>	—
	quartana. . . . .	—	4	—
	tertiana + tropica . . . . .	2	—	—
Cachexia paludosa . . . . .	2	3	—	—
Febris biliosa haemoglobinurica . . . . .	1	1	—	—
Typhus abdominalis . . . . .	3 <sup>5)</sup>	2	—	—
Pneumonia fibrinosa . . . . .	—	2	—	—
Beri-Beri . . . . .	1	11 <sup>6)</sup> <sup>7)</sup>	—	—
Tuberculosis pulmonum. . . . .	—	1	—	—
Elephantiasis . . . . .	—	—	—	1
Dysenteria cum amoebis . . . . .	11	3	—	—
Enteritis acuta. . . . .	1	2	—	—
Hyperaemia hepatis . . . . .	1	—	—	—
Icterus catarrhalis . . . . .	1	—	—	1
Aplithae tropicae . . . . .	1	—	—	—
Abscessus hepatis . . . . .	2	—	—	—
Abscessus lienis . . . . .	—	1	—	—
Framboesia tropica . . . . .	—	2	—	—
Onbekend . . . . .	1	3	—	—
	95	99	2	
Totaal. . . . .		196	lijders.	

<sup>1)</sup> 2 met amoeben-dysenterie.

<sup>2)</sup> 1 met abscessus hepatis.

<sup>3)</sup> 1 met febris biliosa haemoglobinurica.

<sup>4)</sup> 1 met neuritis.

<sup>5)</sup> 1 met tropica.

<sup>6)</sup> 1 met tropica en ankylostoma.

<sup>7)</sup> 2 met tropica.

## V

Bovendien werden nog gedemonstreerd, zonder opgenomen te zijn, gevallen van aphthae tropicae, lepra <sup>1)</sup>, beri-beri, abscessus hepatis, tinea imbricata, elephantiasis, eczema marginatum en framboesia tropica.

Cholera kwam dit jaar niet voor. Behalve van de opgenomen lijders aan malaria, werden nog een aantal bloedpräparaten van andere lijders onderzocht, waarvan 118 met positief resultaat.

Op veeartsenijkundig gebied werd steeds voortgezet de bereiding van malleïne en tuberculine. Van de eerste wordt door den militairen veterinaire dienst een ruim gebruik gemaakt, de tuberculine heeft haar weg nog niet gevonden om te dienen als middel tot het vrijwaren onzer koloniën voor den invoer van tuberculeus vee.

De studie over experimentele tuberculose, in het jaar 1902 aangevangen, werd in de eerste helft van dit jaar nog voortgezet en beëindigd, zoodat het geheel nog kon worden gepubliceerd in de „Mededeelingen uit het Geneeskundig Laboratorium over 1902”, verschenen in de 3<sup>e</sup> aflevering, deel 43 van het Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch Indië. Aan deze mededeelingen werd toegevoegd het uitvoerig verslag der Onderzoeken over immunisatie tegen veepest gedurende de jaren 1897 en 1898 verricht, doch waarvan de publicatie door allerlei omstandigheden was vertraagd.

De studie van de in ons vorig rapport vermelde pseudo-lepra bij kippen kon uit gebrek aan materiaal voorloopig niet worden voortgezet. Intusschen wordt getracht op Madoera of Ternate nieuwe zieke dieren machtig te worden.

De verzameling van gegevens door middel van secties (in het afgelopen jaar werden er 35 verricht) van aan kwaden droes lijdende paarden, bestemd voor een uitvoerige studie over deze in onze koloniën zoo veelvuldig heerschende ziekte, werd trouw voortgezet.

---

<sup>1)</sup> Lijders aan Lepra mogen volgens last van den Chef over den Geneeskundigen Dienst niet in het Hospitaal worden opgenomen.

## VI

Hoogst belangrijk is, dat bij een der afgemaakte paarden een ooglijden bestond, dat na onderzoek bleek te berusten op een iritis malleotica, een waarneming tot nog toe in de veeartsenijkundige literatuur niet vermeld.

Tengevolge van het herhaaldelijk voorkomen van goedaardigen droes onder de jonge legerpaarden, werd overwogen de wenschelijkheid om, na kweeken van het specifieke micro-organisme, dat genaakkelijk gelukte, daarmede een of meer proefpaarden te immuniseeren en een curatief en preventief werkend serum te bereiden.

De afbrekende critiek evenwel door NOCARD en LECLAINCHE hierover uitgesproken, deden ons van ons voornemen afzien en dit te meer omdat het door NOCARD aanbevolen polyvalente serum in den handel verkrijgbaar is en het veel minder kostbaar is om zoo noodig eerst daarmede een proef te nemen, dan het zelf te bereiden.

In de maand November maakte de Gouvernements veearts J. K. F. DE DOES een dienstreis naar Salatiga, ter bestudeering eener huidziekte (Herpes tonsurans) bij de aldaar aanwezige legerpaarden. Het micro-organisme dezer huidaandoening kon in reine cultuur worden gekweekt en met deze culturen werd dezelfde huidziekte, bij een proefpaard van het Laboratorium, teweeggebracht.

Naar aanleiding van verschillende informatie of een alhier veelvuldig bij het conserveren van huiden gebruikt middel, bekend onder den naam van „Corriativ or preservative for dry hides" uit het Chemisch Instituut van Dr. NIEDERSTAD te Hamburg, ook als een antisepticum voor huiden kon worden beschouwd, werd dit aan een onderzoek onderworpen, uit welk onderzoek de waardeloosheid van dat middel bleek.

Een geval van Piroplasmose met doodelijken afloop werd waargenomen bij een uit Australië ingevoerde melkkoe.

In de maand December maakte de Gouvernements veearts J. K. F. DE DOES een dienstreis naar Telok Seumawé ter bestrijding eener aldaar onder ingevoerd vee uitgebroken

## VII

epidemie van veesterculose, doch moest wegens dolle hondsbeet vóór afloop van zijn opdracht terugkeeren.

Onder de meest belangrijke praeparaten, die ter onderzoek naar het Geneeskundig Laboratorium werden opgezonden, dienen te worden vermeld een gezwel uit den voorhoofdsboezem van een paard, veroorzaakt door een protozoön, zeer veel overeenkomst vertoonende met dat van het *molluscum contagiosum*, en verschillende filariafibromen.

Eenige meer uitvoerige mededeelingen zullen na bekomen machtingig worden gedaan door den Gouvernements veearts J. K. F. DE DOES over *Herpes tonsurans*, *Filaria-fibromen*, *Arsenik als desinfecteer-middel voor huiden*, *Een fibroom veroorzaakt door graegarinen* en door J. DE HAAN over *Osteomalacie bij een paard*.

WELTEVREDEN, Januari 1904.

*De Directeur v. h. Geneesk.  
Laboratorium.*

J. DE HAAN.



## OORSPRONKELIJKE BIJDRAGEN.

---

(Uit het Geneeskundig Laboratorium te Weltevreden).

### Een geval van paratyphus,

DOOR

N. F. LIM.

---

Den 15<sup>den</sup> Januari jl. werd mijn hulp ingeroepen voor een jongen van 12 jaar, die den 10<sup>den</sup> Januari plotseling ziek was geworden met een gevoel van koude, zware hoofdpijn en koorts. De temperatuur steeg gedurende den nacht tot over de 40° en daalde weder den volgenden morgen. Dit stijgen en dalen der temperatuur, die 's avonds soms zoo hoog kon zijn, dat de grootmoeder, die patient verpleegde, te angstig was om den thermometer aan te leggen, herhaalde zich dagelijks gedurende de 5 dagen die aan mijn eerste bezoek vooraf gingen. De koorts en de hoofdpijn bleven aanhouden; er bestonden bovendien pijnen in de beenen en diarrhee.

Neusbloedingen waren afwezig: chinine was niet gegeven. Uit de anamnese bleek verder niets van enige belangrijke ziekte in het verleden; patient was steeds gezond geweest.

Bij onderzoek van den lijder werd het volgende door mij vastgesteld:

Slank gebouwde jongen, maakt niet den indruk van zwaar ziek zijn; temperatuur 38.9° C; aan den pols valt niets bijzonders op, noch in kwaliteit, noch in frequentie. Tong licht beslagen, zonder tremor. Aan longen en hart geen afwijkingen te vinden. Buik niet opgezet, niet pijnlijk; wel bestaat er bij druk ileo-

coecaalgeruisch. Milt en lever zijn niet te voelen. Nergens eenig exantheem zichtbaar.

Ofschoon het voorkomen van den jongen mij niet leek te zijn dat van een malarialijder, die reeds 5 dagen hooge koorts achter den rug heeft, onderzocht ik het bloed op malaria-parasieten, evenwel met negatieve uitslag. De WIDAL'sche reactie was bij eene verdunning van 1 op 100 positief. Dit scheen mij toe, in verband met de klinische verschijnselen te wijzen op een typheuse besmetting met eigenaardig koortsverloop, zooals vooral hier in Indië en bij kinderen dikworf voorkomt. Ten einde dit nader vast te stellen werden door punctie van de v. basilica 3 cM<sup>3</sup>. bloed opgezogen en geënt in 350 cM<sup>3</sup>. bouillon.

Omtrent het klinische verloop der ziekte het volgende.

Den 15<sup>den</sup> Januari, toen ik patient voor het eerst zag, steeg de temperatuur tot 39°8, doch daalde nog 's nachts tot 36°9.

Evenals de vorige dagen ging het dalen der temperatuur gepaard met sterk zweeten, terugkeer van euphorie, en van eetlust. Den 16<sup>den</sup> Januari nam ik waar lichte gevoelighed voor druk onder den rechter ribbenboog bij diepe inademing. Deze gevoelighed, die ik meermalen bij buiktyphus waarnam, onafhankelijk van het al of niet kunnen voelen van de lever, kon ik naderhand niet meer aantoonen. Den 19<sup>den</sup> Januari, den 10<sup>den</sup> ziektedag, waren een vijftal roseola op buik en romp zichtbaar, die na eenige dagen weder verdwenen.

Ondanks de hooge avondtemperaturen verbeterde het subjectief gevoel van den lijder; de dunne onlastingen hielden spoedig op; van af den 15<sup>den</sup> ziektedag bleef de avondtemperatuur onder de 39°, en ook de ochtendtemperaturen daalden, zoodat den 29<sup>sten</sup> Januari, dus den 20<sup>sten</sup> dag der ziekte, de lijder geheel koorts vrij was, en zich na dien weer gezond gevoelde.

Uit het in den bouillon geënte bloed ontwikkelde zich een micro-organisme, dat de volgende eigenschappen vertoonde: zeer bewegelijke, lange, naast korte staafjes, die zich niet kleuren

volgens Gram. Groeit gemakkelijk op agar-agar, misschien iets weliger dan een gelijktijdig aangelegde cultuur van typus-bacillen, doch duidelijk minder krachtig dan bacillus coli communis. De afzonderlijke agar-colonies zien er witachtig uit, zijn rond, scherp begrensd, met concentrische teekening. Gelatine-steekcultuur: groei over het geheele kanaal, zonder vervloeiing. Gelatine-plaatcultuur: dunne, ronde, glanzende, kleurloze colonies. Bouillon: na 24 uur diffusus troebel, zonder bezinksel, zonder vliesje. Aardappel: bijna onzichtbaar vliesje. Peptonwater: gelijkmataige troebeling, geen indolvorming. Glycose-agar: ontwikkeling van gas. Melk: na 14 dagen staan, geen stolling, geen zuurvorming. Neutraalrood-agar: sterke gasvorming na 2 dagen, geelachtig verkleurd en fluoresceerend. Ter vergelijking werden alle culturen aangelegd tegelijkertijd met die van typhus- en coli-bacillen.

Onderzoek naar den invloed van verschillende sera op den gevonden bacil:

- 1<sup>o</sup>. Serum van den patient op den 5<sup>den</sup> dag der convalescentie: agglutineert de gekweekte microbe bij verdunning van 1 op 200, bacillus typhi 1 op 100 en bacillus coli communis 1 op 50.  
Veertien dagen later agglutineert dit serum zijn eigen bacil zelfs niet meer bij verdunning van 1 op 50, doch nog wel den typhus-bacil bij 1 op 50.
- 2<sup>o</sup>. Normaal konijnenserum: geen agglutinatie van den gevonden bacil, noch van den typhusbacil bij verdunning van 1 op 50.
- 3<sup>o</sup>. Konijnen-typhusserum, waarvan de titer bedraagt 1 op 25000, geeft bij verdunning van 1 op 100 positieve reactie, bij 1 op 250 negatieve op den gekweekten bacil.
- 4<sup>o</sup>. Geitencoliserum, waarvan de titer bedraagt meer dan 1 op 20000, geeft bij verdunning van 1 op 50 geen agglutinatie van den bacil in quaestie.
- 5<sup>o</sup>. Serum van drie typhuspatienten, die nog niet convalescent zijn, en dat typhusbacillen respectievelijk in de

verdunningen van 1 op 100, 1 op 2000, en 1 op 100 agglutineert, laat bij verdunning van 1 op 50 den gevonden bacil onveranderd.

Uit het bovenstaande mein ik te mogen afleiden, dat de eigenschappen van de uit het bloed gekweekte bacterie in vele opzichten met die van bacillus typhi en bacillus coli overeenkomen, zoodat zij als het ware tusschen deze beide instaat. Met den typhusbacil heeft ze gemeen: de groote bewegelijkheid, den groei op aardappelen, de verhouding tot melk, de afwezigheid van indolvorming. Zij onderscheidt van dezen zich door het vermogen om glucose in gisting te brengen, door welke eigenschap ze den colibacil nabij komt.

Voor de cavia is zij pathogeen: bij intraperitoneale inenting van 1 kubieken cM. eener zeer verdunde emulsie, treedt de dood op na  $2 \times 24$  uur. Twee caviae, op gelijke wijze behandeld met typhus- en colibacillen, stierven  $2 \times 24$  uur later. Subcutane injectie bij een geit veroorzaakte slechts locale infiltratie.

In de laatste jaren zijn reeds meermalen ziekte gevallen beschreven, die afhankelijk werden gesteld van een bacterie, die zoowel den typhus- als den colibacil verwant is. ACHARD en BESNAUDE deelden in 1896 het eerst twee ziekte gevallen mede, die klinisch op abdominaal typhus geleken, en waarbij uit etter van een compliceerend abces en uit de urine bacillen werden gekweekt, die afwijkingen vertoonden van den gewonen typhusbacil.

WIDAL en NOBECOURT kweekten uit etter van een thyreoid-absces een bacil, die zich van den colibacil onderscheidde door afwezigheid van indolvorming en melksuikergisting, en van den typhusbacil door de naar CHANTEMESSE en WIDAL genoemde réaction sur tubes grattés. Dezen hebben namelijk aangetoond, dat, als men typhusbacillen kweekt op de oppervlakte van een vasten voedingsbodem, en na verloop van enige dagen de ontwikkelde cultuur afkrabt, eene nieuwe enting van typhusbacillen op diezelfde voedingsstof geen groei

oplevert, terwijl andere bacterien, b. v. *bacillus coli*, daarop wel groeien. De door WIDAL en NOBECOURT onderzochte bacterie groeide wel op tubes typhiques grattés, doch het omgekeerde was niet het geval. Bovendien werd die bacil door het serum van den patient in sterke verdunning geagglutineerd, terwijl het zelfde serum zonder invloed was op typhus- en *coli* bacillen.

In navolging van GILBERT stelden WIDAL en NOBECOURT voor, de ziekten, die op infectie met dergelijke bacillen berusten, te noemen paracolibacillose.

In 1898 kweekten GWYN uit het bloed van een patient, en CUSHING uit een osteomyelitischen haard na eene typheuse ziekte een bacil, dien zij paracolonbacil noemden, en die door het serum der patienten werd geagglutineerd.

In Duitschland beschreef SCHOTTMÜLLER voor het eerst een ziektebeeld, gelijkend op abdominaal-typhus, maar met een anderen ziekte veroorzaakenden bacil. Later volgde eene tweede mededeeling van SCHOTTMÜLLER, waarin hij uit een reeks van 68 gevallen van typhus er 6 nauwkeurig beschreef. Uit het bloed dier zes patienten kweekte hij een bacteriesoort, die hij den naam gaf van paratyphusbacil. De ziekte door deze veroorzaakt noemde hij *paratyphus*.

Onafhankelijk van SCHOTTMÜLLER kweekte KURTH bij eene typhusepidemie van 62 gevallen te *Bremen*, uit de urine en faeces van twee lijdsters, een microbe, die hij *bacillus Bremensis febris gastricae* noemde, en die later bleek overeen te komen met den paratyphusbacil van SCHOTTMÜLLER.

Een jaar later deden BRION en KAYSER een mededeeling omtrent een gonorrhoeisch besmet meisje, bij wie zich een ziektebeeld ontwikkelde, dat scheen te wijzen op eene gonococcenseptichaemie, doch waarbij in het bloed, in de roseolea, in de ontlassing, in de urine en vaginaalletter paratyphusbacillen werden gevonden. HÜHNERMANN vond paratyphusbacillen in de ontlassing en in de urine van twee lijdsters. Epidemisch kwam de paratyphus voor in het begin van 1903 bij een regiment soldaten te *Saarbrücken*, waaromtrent nauw-

keurig door CONRADI, DRIGALSKY en JÜRGENS is bericht. In *Eibergen* maakten veertien mensen, van wie meerdere een huisgezin vormden, een typhusachtige ziekte door, die volgens DE FEYFER en DE KAYSER toegeschreven moet worden aan besmetting met paratyphusbacillen, daar het serum dier patienten paratyphusbacillen agglutineerde. In Rumenië brak een epidemie van paratyphus uit, die beschreven is door SION en NEGEL. Nog meerdere sporadische gevallen worden in de literatuur vermeld.

KAYSER beschreef de volgende eigenschappen als kenmerken voor den paratyphus-bacil: zeer bewegelijk, volgens GRAM niet kleurbaar, suikergisting, geen indolvorming, verkleurt neutraalroodagar <sup>1)</sup>, stolt melk niet, vormt blauwe colonies op den voedingsbodem van CONRADI en DRIGALSKY <sup>2)</sup>, geen adervormige uitbreiding op gelatineplaat.

Bovendien kon KAYSER uit de paratyphusbacillen, die hij zelf had gekweekt en die hij ter vergelijking van SCHOTTMÜLLER, KURTH en anderen kreeg, twee soorten onderscheiden, die wel in de meeste eigenschappen overeenstemmen, doch in sommige verschillen vertoonden, waarom KAYSER de eene groep bestempelde met den naam paratyphusbacil *A* de andere met dien van paratyphusbacil *B*. In hoofdzaak komen de verschillen neer op het volgende.

1) Zooals bekend, danken wij den neutraalroodagar aan ROTHEBERGER, die daarmee typhus- van colibacillen leerde onderscheiden. Het door gisting van de aanwezige glycose ontstane zuur neutraliseert het rood van neutraalrood, waarvan de kleur fluorescerend geel wordt.

2) De voedingsstof van CONRADI en DRIGALSKY is zeer samengesteld en heeft ten doel uit ontlassing van lijders aan typhus bacillus typhi en bacillus coli te kweeken zoodanig, dat zij gemakkelijk van elkander zijn te onderscheiden. Daarvoor is gebruik gemaakt van het verschil in gistingvermogen dier twee soorten bacillen. Het door bacillus coli uit de aanwezige melksuiker vrijgemaakte zuur verandert de blauwe kleur van het lakmoeis, dat in de voedingsstof aanwezig is, in rood. Hierdoor zijn de coli-colonies rood gekleurd, terwijl daarentegen de typhuscolonies blauw blijven.

Type *A* groeit op alle voedingsbodems minder krachtig en langzamer dan type *B*; op gelatine geeft type *A* glanzende, dunne, kleurloze, ronde colonies en type *B* witachtige dikke; op aardappelen geeft type *A* een onzichtbaar vliesje en type *B* een grauw bruin, dik beslag; melk wordt door type *A* zelfs na weken niet veranderd, door type *B* echter gecoaguleerd en later helder. Nog belangrijker zijn de verschillen in serum-reacties, die door de beide soorten worden vertoond. Serum van patienten uit wier bloed type *A* is gekweekt, is zonder invloed op type *B*, en omgekeerd. Hetzelfde is het geval met verkregen immuunsera.

Hoewel men, zooals uit het bovenstaande blijkt, twee soorten van paratyphus kan onderscheiden, bestaat er geen verschil in het ziektebeeld. In het kort doet zich dit voor onder de volgende verschijnselen.

Na enkele dagen van prodromale verschijnselen, als lichte temperatuursverhoging, pijnen in de ledematen, treedt de ziekte in eens op met hoge koorts, gepaard met braken, diarree, hevige hoofdpijn en pijn in de lendenen. De temperatuur bereikt al spoedig haar maximale hoogte.

Het koortstype is bijna nooit continu, doch meestal remitterend, daarna intermitterend. De diarreeën, waarbij de ontlasting soms op die bij typhus gelijkt, en de hoofdpijn houden dagen aan. Het sensorium is meestal vrij, ofschoon soms een typhouse toestand met cerebrale verschijnselen kan optreden. Miltvergroting, roseola en bronchitis worden vaak aangetroffen. Ook de pols kan relatieve verlangzaming vertoonen.

Diazoreactie treedt inconstant op. Bloedige ontlasting wordt in zeer weinige gevallen gezien.

Alle schrijvers zijn het eens over de goedaardigheid der ziekte, die soms zelfs ook in ambulatoren vorm zich voordoet. Terwijl volgens KAYSER de convalescentie zeer voorspoedig verloopt, zagen CONRADI en DRIGALSKY bij hun patienten een langdurig genezingstijdperk. Klinisch is de ziekte niet

te onderscheiden van typhus abdominalis, vooral niet van den typhus levis en abortivus; ook de paratyphus, die gewoonlijk plus minus 20 dagen duurt, kan in veel korter tijd verlopen.

Complicaties zijn zeldzaam; voor zooverre ik heb kunnen nagaan, trad bij 1 geval een nablijvende psychose op.

JOHNSTON beschrijft myositis en etterige gewrichtsaandoening als naziekte.

Recidieven komen volgens SCHOTTMÜLLER niet voor; een geval van BRION en KAYSER maakt echter daarop eene uitzondering.

Tot nu toe zijn weinige gevallen met doodelijken afloop geeindigd; slechts 4 sectieverlagen zijn medegedeeld. Over een zoodanig geval berichtte in het vorige jaar LUCKSCH. Het betrof een patient, bij wien de klinische diagnose was gesteld op typhus abdominalis op grond der klinische verschijnselen en der Widalsche reactie (1 op 200).

Uit de galblaas en de milt werden echter bacteriën gekweekt, die alle eigenschappen van paratyphus-bacillen hadden, en die door het serum van patient in sterkere verdunning werden geagglutineerd. Pathologisch-anatomisch werd hetzelfde gevonden als door LONGCOPE, SION en NEGEL bij hunne gevallen, nl. milttumor, parenchymateuse degeneratie van organen, terwijl de darmen geen typheuse zweren, noch gezwollen follikels vertoonden. Wel bestond er een lichte oppervlakkige aandoening van het darmlijmvlies, nl. enkele zweertjes, die veel overeenkomst vertoonden met die, welke voorkomen bij den vorm van dysenterie, veroorzaakt door den bacil van SHIGA en KRUSE. Zwelling der mesenteriale lympheklieren was niet aanwezig.

Vergelijk ik nu mijn geval met de uit de litteratuur vermelde gevallen, dan komt dit in de voornaamste eigenschappen met het beschreven algemeene ziektebeeld overeen. Alleen trad daar reeds bij den aanvang het intermitteerende koortstype op en ontbraken de bronchitis, de voelbare miltvergroting, de verlangzaamde pols en de diazoreactie.

De gekweekte bacterie heeft de meeste overeenkomst met het type *A* van KAYSER; ook zij vertoont op gelatine een glanzende, dunne, ronde colonie en op aardappelen een zeer dun vliesje. Zooals bij vele gevallen van paratyphus agglutineert het serum van mijn patient zoowel zijn eigen paratyphusbacil als den typusbacil, en wel den eerste in de verdunning van 1 op 200, en den tweede in die van 1 op 100. Het serum agglutineert echter 13 dagen later, in den vollen genezingstijd, den paratyphusbacil niet meer bij eene verdunning van 1 op 50, doch nog wel den typhusbacil. De vraag rijst natuurlijk, of hier soms eene dubbele infectie in het spel is. Toen WIDAL van de het eerst door GRUBER en DURHAM aangetoonde eigenschap van typhusserum, om typhusbacillen tot hoopjes te doen samenklonteren, voor de kliniek gebruik maakte, gaf hij als grens aan een verdunning van 1 op 10. Al ras merkte men evenwel op, dat talrijke normale sera die grens overschrijden, waarom die dan ook werd verschoven tot 1 op 30 en later om de zelfde reden tot 1 op 50 (SCHEFFER, STERN, KÖHLER). Toen men evenwel het ziektebeeld van den paratyphus had leeren kennen, bleek dat men zelfs bij veel hogere verdunningen de diagnose van typhus niet kan stellen, uitsluitend afgaande op de WIDAL'sche reactie.

Steeds grooter wordt het aantal mededeelingen, uit welke blijkt, dat ook andere bacteriën door het typhus-serum krachtig worden geagglutineerd. Volgens BAÜMLER komt deze zoogenaamde Mitagglutination slechts voor bij bacteriën, die tot dezelfde groep behooren, m. a. w. aan elkaar verwant zijn; er bestaat dus volgens hem een groepagglutinatie. Zoo agglutineert het typhus-serum den colibacil, den GAERTNER'schen bacillus enteritidis, den bacil van VAN ERMENGEM, den NOCARD'schen bacil van de psittacose, eene septichaemie voorkomende bij papagaaien en overdraagbaar op mensen, en ten laatste den paratyphusbacil. Omgekeerd agglutineert het serum van patienten, die aan besmetting met deze bacterie lijden, den typhusbacil, soms zelfs in sterke verdunning. Ook

is opgemerkt, dat typhusserum andere verwante bacillen in nog sterker verduuning kan agglutineeren dan de typhusbacillen zelf.

Het is zelfs gebleken, dat het serum van patienten, lijdende aan de eene of andere bacteriële besmetting, zelfs bacteriën kan agglutineeren, die niet verwant zijn met het micro-organisme, dat de oorzaak der besmetting is. Zoo zijn in de literatuur gevallen medegegedeeld, waarbij besmetting met staphylococcen en proteus-bacillen een serum leverde, dat typhusbacillen agglutineerde. Het serum van icterus-lijdsters vertoont eveneens soms een hoogen agglutinatietiter. Als voorbeeld daarvan diene het volgende. Eenige maanden geleden kwam op mijn polikliniek een patient, die volgens bewering reeds 3 maanden icterisch was, en wiens ziekte zou zijn begonnen met verschijnselen, die op galsteenkoliek wezen. Langdurige koortsen had hij niet gehad. Bij onderzoek stelde ik vast het bestaan van longtuberculose en pijnlijkheid bij druk in de streek der galblaas. Het geel-groenachtige serum van dezen lijder agglutineerde typhusbacillen bij verduuning van 1 op 50 en een colibacil zelfs bij 1 op 100. Daar de patient zich niet voor een tweeden keer vertoonde, heb ik dit geval niet verder kunnen vervolgen. STERN is van meening, dat al die icterische sera, die typhusbacillen agglutineeren, meestal afhankelijk zijn van infectie. De agglutinatie van typhusbacillen, die sommige chemische stoffen kunnen opwekken, zooals taurocholzuur, vesuvine, formol, saffranine, berust zeker niet op infectie.

Uit het voorgaande mogen wij dus het besluit trekken, dat de WIDAL'sche reactie geen absoluut bewijs is voor het bestaan eener typhusinfectie. We mogen die reactie slechts beschouwen als een symptoom, weliswaar van nog hooger waarde dan de tot nu toe voor typhus bekende pathognomonische verschijnselen, maar tevens volgt er uit, dat we een micro-organisme niet tot typhusbacil mogen stempelen op grond van zijn hooge agglutineerbaarheid door typhusserum. Om-

gekeerd mag een bacil niet als een „niet-typhusbacil” aangemerkt worden, als deze niet door typhussérum wordt geagglutineerd. NICOLLE, COURMONT en anderen hebben nl. aangetoond, dat typhusbacillen, versch uit bloed gekweekt, dikwijls niet of slechts zeer zwak worden geagglutineerd, zelfs door krachtige immuunsera. Eerst na eenigen tijd verkrijgen die bacillen de zelfde eigenschappen als de tot contrôle gebruikte typhus-bacillen. Een typhusbacil, dien ik uit bloed had gekweekt, vertoonde in den aanvang tegenover typhusimmuunserum slechts een agglutinatie-titer van 1 op 5000, terwijl die van den contrôle-typhusbacil 1 op 25000 bedroeg. Later steeg de titer ook tot deze hoogte.

De agglutineerbaarheid der bacteriën kan kunstmatig verhoogd of verminderd worden. NICOLLE kon door langdurig kweken bij een temperatuur van 42 graden typhusbacillen hunne agglutineerbaarheid ontnemen; hetzelfde bereikte SACQUÉPÉE, door typhusbacillen in collodionzakjes maanden lang te laten doorbrengen in de buikholte van een sterk geïmmuniseerde rat. MULLER bereikte het zelfde door typhusbacillen te kweken in geïnactiveerde immuunsera. Uit de laatste twee proeven blijkt dus, dat ook bacteriën inmunitet kunnen verkrijgen tegenover schadelijke invloeden.

Zij raken aan den invloed van het hen omringende serum gewend en kunnen zelfs die verkregen eigenschap op hun nageslacht overplanten. Dit zou dus eene verklaring kunnen geven van het feit, dat de versch uit bloed gekweekte bacillen minder agglutineerbaar zijn.

Ik deelde reeds mede, dat de door mij gekweekte paratyphusbacil bij eene verdunning van 1 op 200 door het serum van den patient werd geagglutineerd, en een typhusbacil bij eene verdunning van 1 op 100. Wetende, dat het serum van paratyphuslijders typhusbacillen mee-agglutineert, heb ik ook gemeend, dat hier sprake was van mee-agglutinatie en niet van gemengde infectie. Dat de verschillen in agglutineerbaarheid niet groot zijn, zou eer pleiten voor een gemengde

infectie. BRUNS en KAYSER leidden uit hunne waarnemingen af, dat als de agglutinatietiter van twee soorten bacteriën ongeveer gelijk is, er vermoedelijk eene dubbele infectie bestaat. Het komt mij evenwel onwaarschijnlijk voor, dat in mijn geval eene gemengde infectie zou bestaan, en wel op grond van het goedaardig verloop der ziekte. Bij eene dubbele infectie verwachten wij een ernstiger ziektebeeld.

Slechts twee gevallen van dubbele infectie kon ik in de literatuur vinden, nl. bij de FEYFER, geval 13, waar op grond van den positieven uitslag der proef van CASTELLANI, die het serum vertoonde, eene gemengde infectie werd aangenomen, ofschoon het ziektebeeld niet bijzonder zwaar was. De hoogste temperatuur was 37.95. JOCHMANN beschreef het tweede geval van dubbele infectie; hij kon nl. bij een roodvonklijder uit het bloed naast streptococcen, paratyphusbacillen kweken. Zooals bekend is, bestaat de proef van CASTELLANI hierin, dat men het te onderzoeken serum bij bepaalde verdunning met een der bacteriën verzadigt. Als na eenigen tijd verdere toevoeging geen neerslag meer levert, onderzoekt met het bovenstaande heldere serum op zijn agglutineerend vermogen tegenover de tweede bacterie.

Wordt deze dan ook nog ongeveer even sterk geagglutineerd als voor de verzadiging met de eerste bacterie, dan besluit men tot het bestaan eener dubbele infectie. Zoo echter het serum ook voor de tweede bacterie alle werking heeft verloren, bestaat er mee-agglutinatie van de tweede bacterie.

Ik heb getracht met het serum van mijn patient die proef te doen, doch kon niet tot een resultaat komen, omdat het serum bedorven was en ik geen gelegenheid had de proef te herhalen. Mij lijkt het beter eene kleine wijziging te brengen in de oorspronkelijke proef van CASTELLANI, nl., volgens advies van den Heer de HAAN, het serum, na verzadiging met een bacterie in een MARTIN'sch filter te filtreren en aan het filtraat de tweede bacterie toe te voegen. Maar mijn hoeveelheid serum was hiervoor niet toereikend en de agglutinatietiter

te laag. Nog op andere wijze zou het mogelijk zijn geweest, gemengde infectie aan te tonen, nl. door uit de faeces of de urine van den patient typhusbacteriën naast paratyphusbacillen te kweeken. Ik had evenwel daartoe niet de gelegenheid. De voedingsbodem van CONRADI en DRIGALSKY kan hierbij van veel nut zijn. Ofschoon dus directe bewijzen voor een gemengde infectie door mij niet kunnen worden aangevoerd, is de waarschijnlijkheid er van toch gebleken: op den 12<sup>den</sup> dag der convalescentie bezat het serum bij verdunning van 1 op 50 geen agglutineerend vermogen meer voor den paratyphusbacil, en bij die verdunning nog wel, hoewel zwak, voor den typhusbacil. Dat in twaalf dagen het agglutinatievermogen zou verdwijnen, is niets opvallends. Het bloedserum van een mijner patienten vertoonde reeds op den 2<sup>den</sup> dag van zijn convalescentie na een typhusrecidief, bij verdunning van 1 op 50, geen agglutinatie meer.

Zoo ik bij mijn patient het bestaan van mee-agglutinatie wilde aannemen, dan had ik mogen verwachten, dat het agglutineerende vermogen van het serum tegenover de typhusbacillen in veel sterker verhouding zou zijn afgenomen, dan tegenover den paratyphusbacil. Ik vond evenwel het omgekeerde. Toch meen ik niet gerechtigd te zijn, hieruit eenig besluit te trekken, want ik weet van mijn patient in het geheel niet, in welke verhouding zijn bloedserum onder normale omstandigheden beide bacteriesoorten agglutineert. Het is immers mogelijk, dat in normalen toestand zijn serum den typhusbacil sterk agglutineert en den paratyphusbacil slechts bij geringe verdunning, en dat de agglutinatie-titer voor dezen laatsten toch relatief meer is gedaald dan voor den typhusbacil. Ik ben dus niet bij machte een besliste uitspraak te doen over het al of niet bestaan hebben eener gemengde infectie.

Natuurlijk had de bereiding van een paratyphus-immuunserum, alsmede het bestudeeren van de PFEIFFER'sche reactie in deze het noodige licht kunnen verschaffen. Voor het oogenblik was ik daartoe evenwel niet in de gelegenheid, doch

hoop bij voorkomende gevallen in die richting mijn onderzoek uit te breiden.

De kennis van den paratyphus zal vermoedelijk veel bijdragen om de groep der unclassed fevers van MANSON te doen inkrimpen. Waar vroeger aan het voorkomen van febris typhoidea in deze gewesten dikwerf werd getwijfeld, is de zekerheid daaromtrent reeds lang verkregen, maar meer nog dan in Europa, alwaar ook is opgevallen, dat typhus abdominalis vaak afwijkingen vertoont van het klassieke ziektebeeld en dikwerf het karakter aanneemt van wat EWALD atypischen typhus noemt, komen hier in Indië gevallen voor van zoo goedaardigen vorm en korten duur, dat slechts de WIDAL'sche serumreactie, als zeer belangrijk symptoom, ons de overtuiging schenkt, dat wij met een besmetting met den EBERTH'schen bacillus te maken hebben. Menig geval heb ik reeds in mijn praktijk aangetroffen, waar de ziekte slechts 12, 9 ja zelfs 6 dagen duurde, en door de agglutinatieproef gecontrôleerd. Bij dergelijke lichte en in korten tijd verloopende infecties moet echter het serum, als het eerste onderzoek negatief uitvalt, meermalen en vooral met korte tusschenpoozen onderzocht worden, want spoedig verdwijnt het agglutineerend vermogen.

Vermoedelijk behoort ook de paratyphus tot de veelvuldig hier voorkomende ziekten. Daarom is het wenschelijk, bij alle typheuse koortsen ook in die richting te onderzoeken.

Bij het eindigen van mijn opstel, kan ik niet nalaten den Heer de HAAN, directeur van het Geneeskundig Laboratorium, hartelijk dank te zeggen voor zijn grote welwillendheid en steun bij mijn studie.

---

#### N A S C H R I F T.

Een tweede geval van paratyphus nam ik kort na het vorige waar.

Den 25<sup>en</sup> Februari kwam de heer H. op mijn spreekuur met klachten van diarrhee, die reeds drie dagen geleden

waren begonnen. Over pijnen in den buik werd niet geklaagd, wel over een weinig hoofdpijn. Van koorts wilde patient niets weten. Door rust, dieet en tannigeen verbeterde de toestand zoo zeer, dat patient zich den 29<sup>en</sup> Februari 's morgens weer bij mij vervoegde, om mij te consulteeren over verdere dieetregeling. Patient voelde zich toen zoo goed, dat hij weer zijne kantoorbezigheden wenschte waar te nemen.

Doch 's avonds van dien zelfden dag werd ik bij hem ontboden, daar de diarrheeën weer waren teruggekeerd. Hoewel hij ontkende koorts te hebben, voelde zijn huid zoo warm aan, dat ik den thermometer liet aanleggen, die dan ook 38°2 aanwees. Het bloedonderzoek leverde positieve WIDAL'sche reactie op typhus, zoodat ik hem den 2<sup>en</sup> Maart in het Diaconessenhuis liet opnemen. Van af dien dag daalde de temperatuur, die den vorigen dag haar maximum bereikte van 38°9, voortdurend, zoodat patient op 7 Maart geheel koortsvrij was. Gedurende de verpleging in het ziekenhuis waren de diarrheeën opgehouden en kon ik geen enkele afwijking constateeren, noch in de thorax-organen, noch in de buikorganen, pols of urine.

Den 2<sup>en</sup> Maart entte ik 4 cM<sup>8</sup>. bloed, verkregen door vene-punctie, op 500 cM<sup>8</sup>. bouillon, doch met negatieve uitslag.

Een gedeelte van het bloed diende voor verder bloedonderzoek.

WIDAL'sche reactie op typhusbacil + bij 1:50; 1:100; 1:250  
(zwak)

— bij 1:500

„ reactie op paratyphusbacil + bij 1:50; 1:100; 1:250  
en 1:500;  
— bij 1:1000.

In 2 buisjes serum, verduld tot 1:5 met physiologische zoutoplossing, werd typhus- en paratyphuscultuur geëmulgeerd. (Voor het gemak te noemen S. par. en S. typ.).

Na 2 dagen verblijf in de ijskast vertoonde:

S. par.: heldere vloeistof boven en neerslag beneden; mikros-

kopisch vertoont de bovenstaande vloeistof enkele bewegelijke bacillen, en geagglutineerde gedegenererde bacillen.

S. typ.: licht troebele vloeistof boven, en neerslag beneden in de vloeistof te zien: vrije bacillen en tot draden geagglutineerde bacillen (BÄUMLERSCHE Faden-Agglutination).

Van de S. par. en S. typ. worden verdere verdunningen gemaakt met emulsies van typhus- en paratyphusbacillen, en de agglutinatietiter bepaald.

S. par. + paratyphusbac. bij 1:100 +

” ”	”	” 1:250 + (zwak)
” ”	”	” 1:500 + (zwak)
” ” +	typhusbac.	” 1:50 +
” ”	”	” 1:100 +
” ”	”	” 1:250 —
” typ. +	”	” 1:50 +
” ”	”	” 1:100 —
” ” +	paratyphusbac.	” 1:50 +
” ” +	”	” 1:100 +
” ”	”	” 1:250 + (zwak)
” ”	”	” 1:500 + (zwak).

Na bepaling van deze agglutinatietiters werd S. par. geheel verzadigd met paratyphusbacillen en S. typ. met typhusbacillen en na 2 dagen weer het agglutinatievermogen van de bovenste, heldere lagen der vloeistoffen onderzocht.

S. par. + paratyphusbac. 1:50 —

” ”	”	” 1:100 —
” ” +	typhusbac.	” 1:50 +
” ” +	”	” 1:100 —
” typ. +	”	” 1:50 —
” ” +	paratyphusbac.	” 1:50 +
” ”	”	” 1:100 +
” ”	”	” 1:250 +
” ”	”	” 1:500 +

Hieruit kunnen we afleiden, dat een paratyphusinfectie zeker bestond; tevens bestond er mede-agglutinatie van typhus-bacterien; of ook infectie bestond met typhusbacillen, is moeilijk uit te maken. De CASTELLANISCHE proef brengt ons in dit geval niet verder.

Op 20 Maart, toen patient 11 dagen afebriet was, agglutineerde zijn serum typhusbacteriën bij 1:250 en de paratyphusbacteriën 1:500.

Dus bij dit tweede geval van paratyphus behield het serum langen tijd onverminderd zijn agglutineerend vermogen.

---

# Febris haemoglobinurica en de daarbij voor- komende veranderingen in de nieren,

DOOR

J. DE HAAN.

---

De voor den tropenarts zoo bij uitstek belangwekkende ziekte, die aan een van haar het meest opvallende verschijnselen, de donkere verkleuring der urine, den naam van *zwartwaterkoorts, blackwaterfever* te danken heeft, is in de laatste jaren het onderwerp geweest van velerlei beschouwingen. Men zou geneigd zijn te vragen of dan deze ziekte behoort tot degene, die vroeger niet werden waargenomen, of dat misschien vroegere onderzoekers haar over het hoofd hebben gezien. Het laatste geval is, vooral niet het oog op de zeer kenmerkende verschijnselen, niet denkbaar. De eerste nauwkeurige mededeelingen over deze ziekte dagteekenen van het jaar 1857 <sup>1)</sup>. Door DEMPWOLFF <sup>2)</sup> wordt er op gewezen, dat dit juist de tijd is waarin de zouten der in 1827 door PELLETIER en CAVENTOU het eerst afgescheiden alkaloïden chinine en cinchonine werden bereid en snelle verspreiding vonden. Mocht ook in de tweede helft der negentiende eeuw nu en dan iets over deze ziekte zijn medegedeeld, eerst na 1898 wekte zij in het bizonder de belangstelling, toen R. KOCH in zijn

<sup>1)</sup> DAULLÉ. Cinq années d' observation médicale dans l' établissement français de Madagascar. Paris 1857. Geciteerd naar HIRSCH, Historisch geographische Pathologie.

<sup>2)</sup> DEMPWOLFF. Aerztliche Erfahrungen in den Tropen. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiëne, Bd. II.

*Reiseberichte* de aandacht er op vestigde, dat zij onder de Europeanen in de Duitsche koloniën in Oost-Afrika de grootste verwoestingen aanricht en de meening uitsprak, die hij in het jaar 1899 <sup>1)</sup> aan de hand van een aantal nauwkeurige ziektegeschiedenissen nader toelichtte, dat de tot nu toe voor een bizonder zwaren vorm van malaria gehouden aandoening berust op een vergiftiging met chinine. Hoewel wij ons gelukkig mogen prijzen, dat zwartwaterkoorts in onze koloniën niet veelvuldig voorkomt, is zij voor ons toch lang geen onbekende <sup>2)</sup> en onze belangstelling overwaard.

Het spreekt wel van zelf, dat de groote veranderingen, die in de samenstelling der urine en hare uitscheiding optreden, de aandacht vestigde op de rol door de nieren bij deze ziekte gespeeld. Door verschillende onderzoekers wordt deze van geheel uiteenlopend standpunt beschouwd. Daar ik door de welwillendheid van den 2<sup>de</sup> Stadsgeneesheer van Batavia Dr. J. GODEFROY in het bezit geraakte van een paar nieren, afkomstig van een lijder aan zwartwaterkoorts, waarbij later nog die kwamen van den in onderstaande noot vermelden lijder, was ik in de gelegenheid, aan hetgeen bij eigen onderzoek gevonden werd, de bestaande meeningen te toetsen. In de volgende regels is het resultaat daarvan neergelegd, waarbij ik het klinisch verloop der ziekte als bekend ondersteld heb, maar om stelling te nemen de verschillende opvattingen omtrent de aetiologie der ziekte eenigszins breedvoerig bespreek.

Het constante verschijnsel, dat de ziekte steeds werd waargenomen bij personen, die reeds eenigen tijd in een malaria-streek vertoefden en aan een of meer aanvallen van malaria hadden geleden, deed al zeer spoedig een verband vermoeden tusschen malaria en de zwartwaterkoorts en gaf grond voor

<sup>1)</sup> R. KOCH. Ueber Schwarzwasserfieber. Zeitschrift für Hygiëne und Infektionskrankheiten. Bd. XXX.

<sup>2)</sup> In de jaren 1901 — 1903 werden op den Cursus voor tropische ziekten 7 gevallen behandeld, waarvan er 1 overleed. Een klinische studie dezer gevallen zal door den Heer G. W. KIEWIET DE JONCE worden bewerkt.

de meening, dat zij zou zijn een pernicieuse vorm van malaria <sup>1)</sup>). Reeds in 1860 werd evenwel door SALVATORE TOMASELLI in Catania waargenomen, dat de toediening van chinine aan personen, die langen tijd aan malaria geleden hadden, door zeer ernstige ziekteverschijnselen kon gevolgd worden. Na meer dergelijke waarnemingen rijpte bij hem de overtuiging, die hij in 1874 in een rapport aan de Acc. Gioenia di sc. naturali in Catania <sup>2)</sup> bekend maakte, dat er een oorzakelijk verband bestaat tusschen het optreden van het tegenwoordig onder den naam van febris haemoglobinurica beschreven ziektebeeld en het gebruik van chinine. MOSCATO gaf aan deze ziekte den naam van *Malattia di Tomaselli*.

Na deze mededeeling van TOMASELLI hebben we dus rekening te houden met twee in den grond verschillende opvattingen omtrent het wezen der zwartwaterkoorts. De eene beschouwt haar als een zeer ernstigen vorm van malaria, die met chinine-vergiftiging niets te maken heeft. De andere ziet in haar slechts de verschijnselen eener vergiftiging met chinine en erkent geen ander verband tot malaria dan dat van het toeval: in landen, waar malaria veelvuldig voorkomt, is het gebruik van chinine door de lijdsters aan deze ziekte groter dan dat door andere personen en dus zullen ook de gevolgen van eene vergiftiging niet dit geneesmiddel een groter aantal malen worden aangetroffen bij malarialijders dan bij niet aan deze ziekte lijdende personen. Zooals het gewoonlijk gaat vormde zich uit deze beide opvattingen een gemiddelde, volgens welke de chinine wel de eigenlijke oorzaak is voor het optreden van de febris haemoglobinurica, maar slechts bij personen, die aan malaria lijden of geleden hebben, zou zij in staat zijn deze verschijnselen te doen optreden.

Als een geheel zelfstandige ziekte, die noch met malaria,

<sup>1)</sup> Daar in de Summier-rapporten de diagnosis Febris haemoglobinurica niet voorkomt, ligt het vermoeden voor de hand, dat ook hier deze opvatting steeds is gehuldigd.

<sup>2)</sup> TOMASELLI. *Sulla intossicazione chinica e l'infezione malarica.*

noch met chininevergiftiging iets te maken heeft, dus eenvoudig als een complicatie der malaria, wordt de zwartwaterkoorts beschouwd door YERSIN <sup>1)</sup>, die uit de urine van twee lijders aan deze ziekte een bactersoort kweekte welke voor muizen en caviae pathogeen bleek te zijn. Hij houdt deze bacterie voor de oorzaak der ziekte. Door ANTONY, BERTHIER en BOISSON <sup>2)</sup> werden deze onderzoeken herhaald, doch met negatieve uitslag. Ook KOHLBRUGGE <sup>3)</sup> beschouwt de febris haemoglobinurica als een ziekte sui generis.

ROTHSCHUH <sup>4)</sup> nam in Midden-Amerika zwartwaterkoorts waar als eerste ziekte bij personen, die nog nooit aan malaria geleden en ook nooit chiuine gebruikt hadden.

Zoals ik boven reeds mededeelde was TOMASELLI de eerste, die er op wees, dat het beste geneesmiddel tegen de malaria, de chinine, oorzaak kan zijn voor het ontstaan van zeer hevige ziekteverschijnselen. Men moet wel aannemen, dat deze opvatting weinig is doorgedrongen, daar het anders bijna niet verklaarbaar is, hoe de mededeeling van KOCH uit de jaren 1898 en 1899 zóó de algemeene aandacht trok. KOCH <sup>5)</sup> beschouwt de haemoglobinurie als een zelfstandig ziekteproces, dat, hoewel uit onbekende oorzaken dikwijls met malaria samengaande, toch met deze ziekte niet in onmiddellijken

<sup>1)</sup> YERSIN. Notes succinctes sur une épi-zoëtie des buffles, sur la typho-malarienne et la bilieuse hématurique. Archives de médecine navale 1895.

<sup>2)</sup> Zie QUENNEM. Etude sur la fièvre bilieuse hémoglobinique et sur son traitement par la quinine et la chloroforme. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. III.

<sup>3)</sup> KOHLBRUGGE. Febris biliosa haemoglobinurica und Chininintoxicationen in Niederländisch-Indië. ibidem.

<sup>4)</sup> Zie MENSE. Aus einer Umfrage über das Schwarzwasserfieber. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. III.

<sup>5)</sup> KOCH. I.c.: „Durch diese Ergebnisse ist nach meinem Dafürhalten hinreichend bewiesen, dass das Schwarzwasserfieber keine Malaria ist, sondern eine Krankheit, welche selbstständig auftreten, aber aus irgend „welchen Gründen mehr oder weniger häufig mit Malaria combinirt sein kann“.

samenvang staat. Deze meening berust in hoofdzaak op de waarneming, dat dikwerf haemoglobinurie bestaat bij personen, die geen malariaparasieten in hun bloed hebben <sup>1)</sup>, en recidieven van malaria, na het doorstaan van febris haemoglobinurica dikwerf uitblijven, niettegenstaande gedurende en na den malaria-aanval geen chinine gebruikt wordt <sup>2)</sup>. Bovendien merkt KOCH op, dat bij die gevallen, waar wel malaria parasieten in de rode bloedlichaampjes worden aangetroffen, er niet het geringste verband bestaat tusschen het aantal aanwezige parasieten en de hevigheid van den zwartwaterkoortsaanval, zooals dit b.v. zoo duidelijk op den voorgrond treedt bij texaskoorts. In geen der door KOCH waargenomen gevallen was het aantal malaria-parasieten groot, gewoonlijk was het matig, soms zelfs zeer gering. Hier tegenover staan malaria-gevallen met een zeer groot aantal parasieten (b.v. 80 % der rode bloedlichaampjes bevat een parasiet) zonder eenig spoor van haemoglobinurie. Er kan volgens KOCH geen twijfel aan bestaan, en hij levert met ziektegeschiedenisSEN daarvoor het bewijs, dat de zwartwaterkoorts veroorzaakt wordt door de chinine, volkomen onafhankelijk van de malaria. Zij is volgens deze opvatting dus geen besmettings maar een vergiftigings-verschijnsel en onderscheidt zich op geenerlei wijze van de haemoglobinurie die veroorzaakt wordt door chloorzure zouten, arsenikwaterstof, zwavelzuur, zoutzuur, phenol, naphthol, aniline, chrysarobine, pyrogalluszuur, toluyleendiamine etc. Van de 26 door KOCH zelf waargenomen gevallen volgde bij 23 de haemoglobinurie op de chininetoeidiening in zóó korte tijd en in verscheidene gevallen zelfs bij herhaling, dat aan een oorzakelijk verband niet valt te twijfelen. Bij de 3 overblijvende gevallen was het niet met zekerheid uit te maken of chinine al of niet was gebruikt.

Lijnrecht in strijd met de opvatting van KOCH is die van

<sup>1)</sup> Dit was zoo in meer dan de helft der gevallen (23 van de 41) waaromtrent KOCH verslag doet.

<sup>2)</sup> Bij de 41 gevallen van KOCH had dit 13 maal plaats.

F. PLEHN,<sup>1)</sup> een niet minder bevoegd beoordeelaar, die eveneens in Duitsch Oost-Afrika zijn ervaring opdeed. Deze kwam op grond zijner waarnemingen tot de overtuiging, dat, waanneer er geen malaria-besmetting bestond of bestaat, ook de grootste dosis chinine niet in staat is zwartwaterkoorts te veroorzaken. Van geheel gelijke meening is A. PLEHN<sup>2)</sup>. VAN DER SCHEER<sup>3)</sup> nam in onze koloniën 7 gevallen waar. Bij 3 dezer was vóór den aauval geen chinine toegediend. Hij beschouwt de ziekte als een vorm van malaria.

Ten einde dit verschil van meening zoo mogelijk aan een groot aantal waarnemingen van verschillende zijden te toetsen, zond MENSE<sup>4)</sup> in 1898 een rondvraag aan vele medici. Eukele daarop verkregen antwoorden worden hier vermeld.

QUENNEC<sup>5)</sup>, die een 50 tal lijders aan febris haemoglobinurica in Tonkin, Soudan en Madagascar behandelde, zoekt in de malaria de enige oorzaak daarvoor. Nooit nam hij waar, dat het gebruik van chinine de aanleiding gaf tot het optreden der ziekte, ofschoon nagenoeg iedereen in die landstreken chinine gebruikt. Gedurende zijn verblijf aldaar heeft hij slechts één persoon gekend, die bij wijze van proef nooit chinine gebruikte: deze stierf juist aan zwartwaterkoorts. Een dergelijk geval is medegedeeld door CARRÉ uit Afrika. LAVERAN is van oordeel, dat de zwartwaterkoorts in vele gevallen alleen door de malaria-parasieten wordt veroorzaakt, maar dat er een tweede vorm bestaat, waarbij wel de malaria de praedispositie geeft, doch een andere factor in het spel moet zijn,

<sup>1)</sup> F. PLEHN. Zur Aetiologie des Schwarzwasserfiebers. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. III.

<sup>2)</sup> A. PLEHN: „Das entscheidende ist, dass das Schwarzwasserfieber ganz ausschliesslich und nur bei malarischen vorkommt”. Aetiologie und Pathogenese des Schwarzwasserfiebers. Virchows Archiv, Bd. 174.

<sup>3)</sup> Zie A. PLEHN. Die Ergebnisse einer Umfrage über das Schwarzwasserfieber. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. III.

<sup>4)</sup> MENSE. Eine Umfrage über das Schwarzwasserfieber. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. II.

<sup>5)</sup> QUENNEC l.c.

die tot het eigenlijke uitbreken der ziekte leidt. Hij zocht die evenwel niet in de chinine. QUENNEC beschouwt als zoodanig vooral lichamelijke vermoeienissen, die gevolgd worden door sterke afkoeling. DIESING, die in Nieuw-Guinea zijn waarnemingen deed, wijst evenals SCHELLONG en DEMP-WOLFF op de aetiologische beteekenis van psychische prikkelingstoestanden, inzonderheid ergernis. De vraag is evenwel gewettigd of hier niet een verhoogde psychische gevoelighed, die meermalen als prodroma der ziekte is waargenomen, voor de oorzaak wordt aangezien, terwijl zij toch eigenlijk ook tot de gevolgen moet gerekend worden. FRANCISCO DA SILVA GARCIA is met de meeste anderen, die hunne waarnemingen in Afrika, voornamelijk in het Congo-gebied deden, van mening, dat zwartwaterkoorts is een vorm van malaria en dat alle excessen, ook overmatige inspanning en plotselinge temperatuurwisselingen, en zoodanige hygiënische misstanden, die het optreden van malaria begunstigen, als gelegenheid gevende oorzaken voor het ontstaan van febris haemoglobinurica moeten worden beschouwd. Vóór alles is evenwel noodig een eenigszins langer verblijf in die streken waar malaria heerscht. SANARELLI beschouwt eveneens zwartwaterkoorts als een bizonderen vorm van malaria en chinine als het beste geneesmiddel daarvoor. Het door sommigen wel eens onderstelde verband tusschen deze ziekte en de gele koorts wordt door hem beslist ontkend.

MARCHIAFAVA en BIGNAMI<sup>1)</sup> meinen, dat er bestaat een vorm van haemoglobinurie bij malarialijders, waarbij de toxiche werking der chinine zeker niet als oorzaak is aan te nemen en waarbij dus dit verschijnsel op één lijn moet worden geplaatst met de haemoglobinurie, die af en toe bij andere infectieziekten wordt waargenomen. Zij geven aan dezen vorm den naam van *malarial haemoglobinuria*<sup>2)</sup> en maken een onder-

<sup>1)</sup> MARCHIAFAVA and BIGNAMI. *Malaria. Twentieth Century practice*, Vol. XIX.

<sup>2)</sup> Wel te onderscheiden van haemorrhagic malarial infections.

scheid tusschen die gevallen waarbij de malaria-besmetting nog bestaat, dus met parasieten in het bloed (*malaria haemoglobinuria s. s.*) en die waarbij de malaria-besmetting geweken is en dus de parasieten uit het bloed zijn verdwenen (*haemoglobinuria postmalarica*). Maar daarnaast erkennen zij het bestaan van een vorm van haemoglobinurie, die bij malaria-lijders optreedt onder invloed van chinine-gebruik (*quinine haemoglobinuria*). Ook hier maken zij weer onderscheid tusschen die gevallen van haemoglobinurie, die optreden gedurende den malaria-aanval, waarbij de schadelijke werking der chinine zeer onstandvastig is en de zoodanige, die optreden na den malaria-aanval en bij welke de chinine steeds met groote regelmatigheid haemoglobinurie doet optreden. Zij geven toe, dat hunne verdeeling slechts is een voorloopige, daar er vele gevallen zijn, die niet in dit kader passen. Zoo gebeurt het b.v. dat bij dezelfde persou tijdens verschillende recidieven van malaria haemoglobinurie optreedt of uitblijft, maar ook, dat nu eens het gebruik van chinine wel een aanval van haemoglobinurie veroorzaakt, een andere keer niet. Dit wijst op het bestaan van ons nog onbekende invloeden. Als zoodanig zouden kunnen worden aangemerkt het langdurig verblijf in een malariastreek, snelle temperatuurswisselingen en psychische invloeden. De zwartwaterkoorts wordt volgens hen slechts waargenomen bij één vorm van malaria n.l. de tropica (febris aestivo-autumnalis). Latere waarnemingen hebben echter bewezen dat dit onjuist is. Wel wordt de febris haemoglobinurica nagenoeg alleen bij malaria tropica aangetroffen, doch ook bij de andere koortstypen doet zij zich voor. Zoo vond b.v. KOCH <sup>1)</sup> 5 maal een besmetting met tertiana-parasieten, LOUIS HUGHES <sup>2)</sup> 1 maal, A. PLEHN <sup>3)</sup>

1) KOCH. Schwarzwasserfieber. I.c.

2) LOUIS HUGHES. Group of cases of malarial fever from West-Africa, including a case of blackwaterfever. Journal of tropical medicine, June 1899.

3) A. PLEHN. Aetiologie und Pathogenese des Schwarzwasserfiebers. Virchow's Archif, Bd. 174.

2 maal en OTTO<sup>1)</sup> 1 maal met quartaan-parasieten. Het laatste geval, door OTTO waargenomen in Krakau en daar autochtoon ontstaan, bewijst bovendien, dat de invloed van het klimaat geen conditio sine qua non is. A. PLEHN ziet in het feit, dat zwartwaterkoorts nagenoeg alleen bij den tropischen vorm van malaria wordt aangetroffen, eenvoudig een toevallige omstandigheid, omdat zwartwaterkoorts het meest voorkomt in die streken waar de tropica thuis behoort.

Het veelvuldig afwezig zijn van malaria-parasieten in het bloed van lijders aan zwartwaterkoorts, wordt door MARCHIAFAVA, BIGNAMI en A. PLEHN hierdoor verklaard, dat de rode bloedlichaampjes, die parasieten bevatten, het minste weerstandsvermogen hebben en dus het eerste te gronde gaan en te gelijker tijd de parasieten<sup>2)</sup>. Dit nu is volgens KOCH niet zoo. Immers als dit beweren juist was, dan moesten de parasieten in ieder geval uit het bloed verdwijnen en hij vermeldt 4 gevallen, bij welke gedurende en na den aanval van haemoglobinurie parasieten in het bloed werden aangetroffen, bij één lijder zelfs zeer talrijke. Verder trad bij 9 door hem waargenomen lijders recidief van malaria op<sup>3)</sup>.

Wanneer men aanneemt dat chinine de oorzaak is voor het optreden van zwartwaterkoorts, dan blijft het toch altijd een moeielijk te beantwoorden vraag, waarom of in den regel, zelfs als chinine in groote hoeveelheden wordt gebruikt, de vergiftigingsverschijnselen uitblijven. Menigmaal werd door hen, die de zwartwaterkoorts als een bizonderen vorm van malaria beschouwen, tijdens den aanval chinine in groote doses toegediend, waarop genezing volgde, hetgeen toch zeker niet zou gebeuren als de chinine zelf de oorzaak van het ver-

<sup>1)</sup> OTTO. Ein in unseren Breiten erworbener Fall von Schwarzwasserfieber bei Quartana. Deutsche Medicinische Wochenschr. 1902, No. 4.

<sup>2)</sup> Op die wijze zou de zwartwaterkoortsaanval genezend kunnen werken op de bestaande malaria. F. PLEHN.

<sup>3)</sup> De mogelijkheid van een nieuwe infectie wordt hierbij over het hoofd gezien.

schijnsel was. Dit is nu volgens KOCH niet anders te verklaren dan door aan te nemen, dat zich in de tropen langzamerhand een bizondere dispositie (idiosynkrasie) ontwikkelt. Sommige personen hebben waargenomen, dat zij vóór dat het tot een eigenlijken aanval van zwartwaterkoorts kwam, telkens na het gebruik van chinine opvallend donkere urine losden en licht icterisch waren. DOERING <sup>1)</sup> nam dit waar bij 3 zijner patienten en vat dit op als een lichten vorm van zwartwaterkoorts, waarbij slechts zooveel rode bloedlichaampjes te gronde gaan, dat de vrij gekomen haemoglobine nog in haar geheel in galkleurstof wordt omgezet. De verkregen dispositie zou evenwel niet van dien aard zijn, dat alle rode bloedlichaampjes in den toestand verkeeren om gemakkelijk door chinine vernietigd te worden. Het is volgens KOCH niet uit te maken of de tot vernietiging voorbeschikte bloedlichaampjes zijn de jongste, die nog niet de voldoende stevigheid hebben, of juist de oudste, die reeds dicht genaderd zijn aan het tijdstip waarop zij ook onder normale omstandigheden afsterven.

De theorie van KOCH heeft de verdienste een verklaring te kunnen geven van het wisselend beeld waaronder de febris haemoglobinurica kan optreden. Beperkt de onderstelde voorbeschiktheid tot verval zich nog slechts tot een gering aantal rode bloedlichaampjes, dan volgt na het gebruik van chinine slechts icterus; heeft zij zich daarentegen reeds uitgebreid over een groot aantal erythrocyten, dan volgt de haemoglobinurie. Ook de grootte der gebruikte hoeveelheid chinine speelt een rol <sup>2)</sup>. Is die klein, dan gaan alleen de sterkst voorbeschikte bloedlichaampjes te gronde, is zij groot dan

<sup>1)</sup> DOERING. Ein Beitrag zur Kenntniss der Kamerun-Malaria. Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt, geciteerd naar KOCH.

<sup>2)</sup> Volgens A. PLEHN is dit niet het geval. Deze zag zwartwaterkoorts optreden met doodelijken afloop na gebruik van enkele centigrammen chinine. Ueber die Verhütung und Behandlung des Schwarzwasserfiebers. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. VII.

ondervinden ook de het minst veranderde daarvan nadel. Die gevallen waarbij alleen na de eerste toediening van chinine haemoglobinurie optreedt, terwijl dit later goed wordt verdragen, kunnen verklaard worden door aan te nemen, dat alle veranderde rode bloedlichaampjes reeds bij den eersten aanval zijn vernietigd. Zijn reeds verscheidene dagen na den eersten aanval voorbij gegaan, dan zijn er op nieuw veranderde bloedlichaampjes aanwezig en is dus chinine weer in staat een aanval van haemoglobinurie te doen optreden. De oorzaak voor het verminderde weerstandsvermogen der rode bloedlichaampjes tegenover chinine zoekt KOCH niet alleen in den invloed van het tropische klimaat, daar dan de haemoglobinurie zich in alle tropische landen, waar chinine gebruikt wordt, even sterk moet voordoen. Ook niet de aanvallen van malaria kunnen daarvoor alleen aansprakelijk gesteld worden, want op menige plaats waar tropische malaria hevig heerscht komt geen zwartwaterkoorts voor. Na deze overwegingen komt KOCH tot het besluit, naar het mij voorkomt geheel in strijd met zijn meaning, dat de febris haemoglobinurica volkommen onafhankelijk is van de malaria<sup>1)</sup>, dat het verminderd weerstandsvermogen der rode bloedlichaampjes tegenover chinine het gevolg is van inwerking van twee factoren n.l. het tropische klimaat en de malaria.

In 1901 liet KOCH door KLEINE<sup>2)</sup> een 15 tal ziektegeschiedenis mededeelen als nieuwe bewijzen voor zijn theorie. Deze ziektegeschiedenis hebben alle betrekking op malarialijders, met voor het grootste gedeelte talrijke recidieven, bij wie na het gebruik van chinine haemoglobinurie optreedt. KLEINE deelt dan verder mede, dat KOCH „nach wie vor „glaubt dass in der Hauptsache das Schwarzwasserfieber die „Folge einer Chinine-intoxication bei Malariakranken ist“ en

<sup>1)</sup> Zie de noot op blz. 21 en KOCH. Reiseberichte, blz. 121.

<sup>2)</sup> KLEINE. Ueber Schwarzwasserfieber. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskr. Bd. XXXVIII.

beweert dan verder: „In der That hat KOCH seine Ansichten „keineswegs geändert.“ Zoo schrijft men geschiedenis.

A. PLEHN, die zooals ik reeds boven mededeelde met den meesten nadruk beweert, dat de zwartwaterkoorts alleen en uitsluitend voorkomt bij malarialijders, beschouwt de voorbeschiktheid tot het verkrijgen dezer ziekte bij lijders aan malaria als een gevolg van het zonder tusschenpoozen op het lichaam inwerken van het malaria-virus, zonder dat aan het organisme tijd gelaten wordt zich van de daardoor geleden schade te herstellen. Het gevolg hiervan is een functionele uitputting der bloedbereidende organen, die ten slotte niet meer zijn opgewassen tegen de hooge eischen, die de noodzakelijke regeneratie van door de malaria-aanvalen vernietigde roode bloedlichaampjes, aan hunne functie stellen en nu een qualitatief minderwaardig, met minder weerstandvermogen bedeeld, materiaal leveren. Voor Italië geeft de ongeveer drie maanden durende winter, voor Indië het verblijf in gezonde malaria-vrije bergstreken, aan het lichaam van den lijder de gelegenheid om op zijn verhaal te komen; in Afrika ontbreekt nog nagenoeg overal daarvoor de gelegenheid. Dit is de reden waarom in dat werelddel de zwartwaterkoorts zoo menigvuldig voorkomt en deze weegt bij A. PLEHN zóó zwaar, dat hij zegt: „Das „Schwarzwasserfieber ist eine Erscheinung der Unkultur“ <sup>1)</sup>. Verbetering van het algemeene levenscomfort, verminderde gelegenheid voor besmetting met malaria-parasieten, doeltreffende chinine-prophylaxis, zullen gezamenlijk het verdwijnen der ziekte ten gevolge hebben. De toestanden in Togo en Kamerun schijnen daar reeds op te wijzen.

Voor deze opvatting van A. PLEHN pleiten naar het mij voorkomt de volgende mededeelingen <sup>2)</sup>. MACLEOD zag gedurende 26 jaren in Britsch Indië slechts 1 geval van

<sup>1)</sup> Voordracht gehouden in September 1908 in de Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte te Kassel.

<sup>2)</sup> Ontleend aan MENSE. Umfrage über das Schwarzwasserfieber. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiëne, Bd. III.

zwartwaterkoorts, niettegenstaande hij aan zijne malaria-patiënten chinine veel en in groote hoeveelheden gaf. DE BRUN nam in Syrië, waar veel malaria voorkomt, ondanks het veelvuldig gebruik van chinine, nooit haemoglobinurie waar. Van gelijke ervaring is KARTULIS omtrent Alexandrië. BRAULT antwoordde op de rondvraag van MENSE, dat hij in Algiers, niettegenstaande daar malaria de bevolking decimeert en er veel chinine wordt gebruikt, in een tijdsverloop van 12 jaren nooit een aldaar ontstaan geval van zwartwaterkoorts heeft waargenomen, doch viermaal bij Europeanen uit andere koloniën afkomstig. Later <sup>1)</sup> bericht hij één geval; het betreft een ouden malaria-lijder, die na het gebruik van 1 gram chinine haemoglobinurie vertoonde. In Brazilië zagen MONCORVO vader en zoon nimmer schadelijke gevolgen van het chininegebruik bij hun malaria-patiënten. PANSE <sup>2)</sup> heeft uit de door hem in Oost-Afrika gedane waarnemingen ook de overtuiging gekregen, dat de zwartwaterkoorts het gevolg is van het samenwerken van malaria en een anderen onbekenden factor. Malaria is de eenige constante; de andere factor kan zijn chinine, maar ook methyleenblauw, salipyrine, phenacetine (KLEINE).

Uit het bovenstaande is ondanks de velerlei tegenstrijdige meeningen de gevolg trekking te maken, dat febris haemoglobinurica is: een gewoonlijk niet belangrijke stoornissen in den algemeenen toestand (rillingen, koorts, braken, hoofdpijn) optredende uitscheiding met de urine van min of meer groote hoeveelheden haemoglobine (oxy-, methaemoglobine), vrij gekomen ten gevolge van het te gronde gaan van rode bloedlichaampjes. Deze toestand treedt nagenoeg uitsluitend op bij personen, die in bepaalde streken (tropen, enkele subtropische landen) gedurende langeren tijd hebben vertoefd

<sup>1)</sup> BRAULT. Note sur la fièvre bilieuse hémoglobinurique en Algérie. Janus, 15 November 1903.

<sup>2)</sup> PANSE. Schwarzwasserfieber, Zeitschrift für Hygiëne und Infektionskrankh. Bd. XLII.

en aldaar aan herhaalde aanvallen van malaria (meestal tropische vorm) hebben geleden. Meestal geeft het gebruik van chinine den aanstoot tot het optreden der verschijnselen, doch ook andere geneesmiddelen zijn daartoe in staat. Deze laatste waarneming leidt dan onmiddellijk tot de vraag of het gebruikte geneesmiddel, dat bijna steeds chinine is, werkt als een haemolytisch vergif. Opzettelijk daarnaar ingesteld onderzoek heeft bewezen, dat de bloedlichaampjes van lijders aan haemoglobinurie niet worden aangetast door oplossingen van hydrochloras chinini van verschillende concentratie <sup>1)</sup>. Er moeten dus nog andere factoren in het spel zijn.

De moeielijkheid, om ook maar bij benadering daarvoor eenige aanwijzing te vinden, is oorzaak geweest dat men zich de vraag heeft gesteld of de haemoglobinurie wel werkelijk het gevolg is van het te gronde gaan van rode bloedlichaampjes *in* den bloedstroom, waarbij de nieren eenvoudig de passieve rol van uitscheidende organen spelen, of dat dit misschien veeleer zou berusten op veranderingen in de nieren zelve <sup>2)</sup>.

Gaan rode bloedlichaampjes in zóó grooten getale in de bloedbaan te gronde als dit bij de febris haemoglobinurica het geval is, dan mag men verwachten, dat te eeniger tijd gedurende het beloop der ziekte het serum ook een rooden tint zal vertoonen. BERTHIER zag wel nooit rood gekleurd serum, maar kon toch spectroscopisch daarin haemoglobine aantoonen <sup>3)</sup>. PLEHN vond het min of meer rood gekleurd, ofschoon alleen in de zeer ernstige gevallen; BIGNAMI vond geen haemoglobine, maar bemerkte een grootere neiging tot agglutinatie der rode bloedlichaampjes.

<sup>1)</sup> MURRI. gecit. naar BIGNAMI and MARCHIAFAVA I. c.

<sup>2)</sup> waarbij dus de haemoglobinurie slechts een schijnbare zou zijn, ten gevolge van een secundair uitloopen der rode bloedlichaampjes, die bij bloedingen in de nieren buiten de bloedbaan geraken. Zie hieromtrent de zeer belangrijke bijdrage vnn HIJMANS VAN DEN BERGH: Bijdragen tot de kennis der zwartwaterkoorts. Nederl. Tijdschrift voor geneeskunde 1904, deel I, No. 14.

<sup>3)</sup> Eveneens HIJMANS VAN DEN BERGH. I. c.

Het gemakkelijk vast te stellen feit, dat bij den malarialijder de anaemie niet alleen een gevolg is van olygochromaemie, maar ook vooral van olygocythaemie, bewijst dat bij dezen gedurende zijn ziekte stootsgewijs veel rode bloedlichaampjes in den bloedstroom kunnen te gronde gaan, zonder dat er een spoor van haemoglobinurie is.

GALLUM MUST OMZETLEN IN

galkleurstoffen, reeds van den beginne af aan niet in staat is om de zelfs nog beneden 1.2% blijvende hoeveelheid haemoglobine te verwerken, 2° dat de hoeveelheid vrijgekomen haemoglobine groter is dan 1.2% lichaamsgewicht. Het ligt voor de hand, dat, voor het sub 1° genoemde geval, alle invloeden, die op de leverfunctie ongunstig inwerken, mede het optreden van haemoglobinurie zullen bevorderen, wanneer

1) Het is toch immers onwaarschijnlijk, dat bij de sporulatie der malarialparasieten al de haemoglobine uit de rode bloedlichaampjes is opgeteerd.

2) PONICK. Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion. Virchow's Archiv, Bd. 62.

in den bloedstroom vele roode bloedlichaampjes te gronde gaan. Zoo is de klinische waarneming, dat veelvuldig gebruik van alcohol (FIEBIG<sup>1</sup>), langdurig verblijf in de tropen, herhaalde aanvallen van malaria, door deze theoretische overweging, die op experimenteleen grondslag berust, volkomen verklaard<sup>2</sup>).

Wanneer bij normale lever de in het bloed aanwezige haemoglobine de grens van 1.2% lichaamsgewicht overschrijdt, bij niet normalen toestand van dit orgaan natuurlijk reeds eerder, moet de niet verwerkte haemoglobine worden opgeruimd. Dit is de plicht der nieren. Hier doen zich nu meerdere vragen voor: 1<sup>o</sup> heeft die uitscheiding plaats of door eenvoudige filtratie in de nieren, of nemen de specifieke epitheliën van de nier actief aan de uitscheiding deel; 2<sup>o</sup> ondervinden de nieren van die uitscheiding nadeel en zoo ja welk; 3<sup>o</sup> heeft, ingeval de nieren hiervan nadeel ondervinden, dit misschien aandeel aan het klinisch ziektebeeld der febris haemoglobinurica?

Op het meerendeel dezer vragen kan alleen het nauwkeurig onderzoek der nieren van aan zwartwaterkoorts gestorven personen een antwoord geven. Ik laat hier daarom de beschrijving volgen der door mij aangetroffen veranderingen.

*Geval I.* Alcohol-præparaat. De nieren zijn vrij groot en vertoonen op de doorsnede, zoowel in de schors als in de columnæ Bertini, maar voornamelijk in de mergsubstantie een fijne donkere streeping, die in de pyramiden het duidelijkst is; makroskopisch worden geen bloedingen of haemorrhagische infarcten waargenomen. Bij mikroskopische onderzoek wordt het volgende gevonden. De glomeruli vertoonen geen veranderingen; alleen ligt binnen de Bowmansche kapsel een amorphe, eenigszins korrelige massa, waarin met de Weigertsche kleurmethode geen fibrine kan worden aangetoond; vermoedelijk eiwit. De piskanaaltjes zijn in het algemeen wijder dan normaal. Het interstitieel weefsel is matig gezwollen, waardoor de onderlinge afstand der piskanaaltjes groter is dan normaal. Dit weefsel is zoowel in schors- als merggedeelte matig, op sommige plaatsen rijkelijk, met leucocyten bedeeld. Het epithel der gewonden piskanaaltjes heeft in de geheele nier geleden:

<sup>1</sup>) Zie bij MENSE l. c.

<sup>2</sup>) HIJMANS VAN DEN BERGH l.c. komt tot dezelfde overweging.

het is overal troebel, fijn korrelig en de naar het lumen gekeerde zijde is in zeer vele buisjes als het ware uitgerafeld. De kernen der epithelialcellen hebben zich in vele klierbruisjes goed gekleurd, in andere nog slechts hier en daar een, in nog andere is van kernkleuring in het geheel geen sprake meer en is het epithelial necrotisch. De inhoud der gewonden piskanaaltjes is zeer verschillend en bestaat uit: eenzelfde amorphe fijn korrelige, hier en daar min of meer vezelige massa als binnen de Bowmansche kapsel gevonden werd en waarin ook geen fibrine is aan te toonen, korrelige cylinders al of niet bedekt met epithelialcellen en met haemoglobine in kleine korreltjes of in grootere klompjes gemengd, enkele meer hyaline cylinders, haemoglobine-cylinders van tweeënlei samenstelling, of bestaande uit aaneengeklonterde fijne korrels of uit klompjes van grootere afmetingen, die dikwijls een eenigszins hyaline uiterlijk hebben<sup>1)</sup>. Door de haemoglobine-cylinders zijn meerdere piskanaaltjes onregelmatig en belangrijk uitgezet. Afgestooten epithelialcellen zijn in meerdere of mindere mate aan zeer vele cylinders toegevoegd.

In de rechte piskanaaltjes heeft het epithelial veel minder geleden dan in de gewonden. Overigens bestaan er volmaakt dezelfde veranderingen als voor deze beschreven. In de verzamelbuizen is het aantal haemoglobine-cylinders zóó groot, dat bijna iedere doorsneden buis er een vertoont. Noch in de glomeruli, noch in de piskanaaltjes bestaan bloedingen. Galkleurstoffen werden niet aangetroffen.

*Geval II.* Versch Praeparaat, enige oogenblikken na de sectie ontvangen. De nieren zijn een weinig boven de normale grootte en zeer vochtig, zoowel in de schors als in de columnae Bertini, maar voornamelijk in de mergsubstantie, donker gestreept, hetgeen in de papillae het duidelijkst is; makroskopisch worden geen bloedingen of haemorrhagische infarcten waargenomen. De glomeruli zijn over het algemeen weinig veranderd. Bij sommigen is de Bowmansche kapsel, evenals het deze bekleedende epithelial, gezwollen. Binnen de kapsel ligt een amorphe fijn korrelige massa, waarin met de Weigertsche methode

1) Volgens AFANASSIEW (Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Nieren und in der Leber bei einigen mit Haemoglobinurie oder Icterus verbunden Vergiftungen, Virchows Archiv, Bd. 98) zijn deze beide soorten van haemoglobine-cylinders van verschillenden oorsprong: de uit hyaline klompen bestaande zouden gevormd zijn uit de opgeloste haemoglobine, die door de glomeruli wordt uitgescheiden, de uit aaneengeklonterde fijne korrels bestaande door samenbakken van de door de nierepitheliën uitgescheiden fijne korreltjes.

geen fibrine kan worden aangetoond. De piskanaaltjes zijn weinig wijder dan normaal. Het interstitieele weefsel is sterk gezwollen en heeft de piskanaaltjes uit elkaar gedrongen. Dit weefsel is zoowel tusschen de gewonden als tusschen de rechte piskanaaltjes matig, op sommige plaatsen rijkelijk van lencocyten voorzien.

Het epitheel der gewonden piskanaaltjes heeft over de geheele nier sterk geleden, het is zeer korrelig en het naar het lumen toegekeerde gedeelte uitgerafeld. De kernen der epitheelcellen zijn in sommige klierbuisjes alle goed gekleurd, in andere nog maar hier en daar een enkele, in weer andere is het epitheel geheel necrotisch. De meeste piskanaaltjes bevatten een amorphe korrelige, soms vezelige massa, waarin geen fibrine is te kleuren, of cylinders van verschillende samenstelling: haemoglobine-cylinders bestaande uit fijne korrels of grootere klompjes, korrelige cylinders, alle min of meer met afgestooten epitheelcellen gemengd.

In de rechte piskanaaltjes heeft het epitheel minder geleden dan in de gewonden: dezelfde veranderingen als in de gewonden kanaaltjes, maar in minder hevigen graad worden hier aangetroffen. Het aantal haemoglobine-cylinders in de rechte piskanaaltjes is relatief groofer dan dat in de gewonden en in de verzamelbuizen het grootst. Sommige piskanaaltjes, zoowel rechte als gewonden, zijn door de haemoglobine-propren sterk en onregelmatig uitgezet. Bloedingen bestaan noch in de glomeruli, noch in de piskanaaltjes. Galkleurstoffen worden niet aangetroffen. <sup>1)</sup>

De in de nieren waargenomen veranderingen wijzen er op, dat het epitheel der piskanaaltjes, dus het eigenlijke klierelement van de nier, het meeste heeft geleden, dat dit dus in hoofdzaak alleen voor de uitscheiding van de in het bloed aanwezige haemoglobine zorgt en de glomeruli, waarin zoo goed als geen veranderingen zijn aangetroffen, daaraan geen of nagenoeg geen deel nemen. Dit is volkommen in overeenstemming met hetgeen ons bekend is omtrent de physiologische nierfunctie,

1) Ik onderzocht ook mikroskopisch de nieren van runderen aan een gemengde besmetting van veepest en texaskoorts gestorven. Daar vond ik veranderingen uitsluitend beperkt tot het epitheel der gewonden piskanaaltjes: degeneratie en necrose. Bij deze beide gevallen trad de haemoglobinurie eerst even voor den dood op, daar *alleen de na den dood in de blaas gevonden urine haemoglobine bevatte*. Dat de haemoglobinurie werkelijk berustte op infectie met pirosoma bigeminum bleek uit het bloedonderzoek.

waarbij in de glomeruli onder invloed van den algemeenen bloedsdruk filtratie van water plaats heeft en bovendien van een bepaalde hoeveelheid der opgeloste zouten. Dat de verwijdering der haemoglobine werkelijk geschiedt als actieve functie van de epitheliecelen, blijkt uit de experimentele onderzoeken over dit onderwerp van LEBEDEFF <sup>1)</sup>, die vond, dat steeds de epitheliën bij uitscheiding van het eiwit en de haemoglobine een actieve rol spelen, dat zij daarbij evenwel veranderingen ondergaan, die hun bestaan op den duur bedreigen. Verder blijkt dit nog nit proeven van HEIDENHAIN en PAUTYN SKY <sup>2)</sup>. Deze spoten bij proefdieren een  $\pm$  0.4 % oplossing van indigocarmijn in de vena jugularis externa. Werd het dier weinige minuten daarna gedood, dan vonden zij, dat de uitscheiding van de kleurstof in de nieren reeds aan den gang was, in de eerste plaats in de gewonden piskanaaltjes, in de koppelstukken en in de opstijgende stukken der Henlesche lissen. De blauwe kleurstof treedt daarbij in den vorm van korreltjes in de epitheliecelen op en kleurt de kernen en naar het lumen gelegen gedeelte der cellen blauw. Bij rijkelijke afscheiding vormen zich in de cellen zelfs kleine kristallen. Is het dier gedood langen tijd na het inspuiten van indigocarmijn, dan kleuren zich ook het epithel en de vaatlissen van enkele glomeruli blauw. Indigocarmijn kan dus ook door de glomeruli worden uitgescheiden en zoo zal het bij de haemoglobinurie ook wel het geval wezen, dat onder bepaalde omstandigheden door de glomeruli eveneens haemoglobine kan worden uitgescheiden. In de aller eerste plaats geschiedt dit echter door de specifieke nierepitheleiën en eerst in de tweede plaats kunnen de glomeruli ook daaraan deelnemen <sup>3)</sup>. Dit geeft de verklaring hoe het mogelijk is

<sup>1)</sup> LEBEDEFF. Zur Kenntniss der feineren Veränderungen der Nieren bei der Haemoglobin-ausscheidung. Virchow's Archiv, Bd. 91.

<sup>2)</sup> Gecit. naar ZIEGLER. Lehrbuch der allgemeinen Pathogenese.

<sup>3)</sup> Zie ook ORTH. Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie, pag. 176.

dat **MARCHIAFAVA** en **BIGNAMI** konden verklaren, dat zij bij mikroskopisch onderzoek hunner 5 gevallen geen enkele maal iets aantroffen, dat wees op uitscheiding van haemoglobine in de glomeruli, evenals ook mijn onderzoek te dien opzichte negatief uitviel, terwijl b.v. **LEBEDEFF** en ook **AFANASSIEW** bij hunne experimentele haemoglobiurie wel haemoglobine in de Bowmansche kapsel vonden.

De klinische waarneming bij de zwartwaterkoorts, die wijst op een zeer belangrijke stoornis in de nierfunctie, wordt door het mikroskopisch onderzoek en door het experiment volkommen toegelicht. Komt veel bloedkleurstof tegelijkertijd in de bloedbaan vrij, meer dan door de lever kan worden omgezet in galkleurstof, dan rust op het specifieke nierepitheel de taak dit actief uit te scheiden. Dezen arbeid verricht het epithel niet zonder daarvan zelf ernstig nadeel te ondervinden. **MURRI** is van oordeel dat de nieren de haemoglobine niet laten passeeren vóór dat het epithel veranderingen heeft ondergaan, omdat hij waarnam, dat haemoglobinaemie uren kon bestaan vóór dat de haemoglobiurie optrad. Bij de experimentele haemoglobiurie is dit door niemand vermeld. Meer pleit voor de algemeene opvatting, dat de uitscheiding van haemoglobine het epithel ziek maakt, waardoor het het vermogen om eiwit terug te houden verliest en belangrijke degeneratie, tot necrose inclus, optreedt. Daaromtrent zijn alle onderzoekers het eens behalve **A. PLEHN**<sup>1)</sup>, die meent dat we hier slechts met een functionele stoornis, op vasomotorische invloeden berustend, te doen hebben.

Waar over een zoo groote uitgestrektheid in de nier het epithel degenerert of afsterft, daar wordt natuurlijk ook de uitscheiding door de nier van voor het organisme giftige stofwisselingsproducten onvoldoende. Er zijn dan ook in het klinisch ziektebeeld van de zwartwaterkoorts meerdere verschijnselen die daarop wijzen: de sommo-

<sup>1)</sup> **A. PLEHN.** Die Nieren beim Schwarzwasserfieber. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. VII.

lentie of in plaats daarvan de psychische depressie, soms prikkelingstoestanden tot deliriën toe (MARCHIAFAVA en BIGNAMI), de hevige hoofdpijnen, het voortdurend braken, behoren alle thuis in het ziektebeeld der uraemie en MOSCATO bericht dan ook, dat er onder de door hem waargenomen lijders aan zwartwaterkoorts zich drie gevallen van uraemie bevonden. Ook hier staat A. PLEHN in zijn opvatting vrij wel alleen. Hij noemt juist als een merkwaardig verschijnsel van zwartwaterkoorts het ontbreken van alle uraemische verschijnselen en beschouwt dat, evenals het ontbreken van oedemen, als bewijs voor zijne meening, dat de verschijnselen van de zijde der nieren niet berusten op een bestaande nephritis, terwijl hij elders weer erkent „Nephritis in ernster „Form habe ich nur in tödlichen Fällen beobachtet, und selbst „da fehlt sie gewöhnlich“. Nu onderstelt aannemen van een „Nephritis in ernster Form“ ook het bestaan van een lichter vorm van nephritis. Welke de hierbij optredende histologische veranderingen zijn, kan natuurlijk alleen worden vermoed, daar zij tot genezing komen en wij slechts de functio laesa van het zieke orgaan waarnemen. PLEHN zag bij een lijder aan zwartwaterkoorts gedurende 5 dagen achter elkaar niet meer dan 20 à 25 gram urine lozen zonder een aanduiding van uraemie. Hij beschouwt dit mede als bewijs voor zijne meening, dat geen nephritis bestaat en dat „die Retention „der normalen Harnbestandtheile eine Vergiftung nicht not „wendig zu bewirken braucht“ <sup>1)</sup>). De voorstelling van A. PLEHN onderstelt dus, dat bij den lijder aan nephritis *in* de nier pathologische producten ontstaan, die tot de uraemische verschijnselen aanleiding geven, wanneer zij op onvolkomen wijze worden uitgescheiden. Naar mijne meening moet de oorzaak voor het gewoonlijk uitblijven van ernstige uraemische

<sup>1)</sup> Geheel in strijd met de waarneming dat totale nephrektomie of onderbinding der ureteren en urine-stuwing in belangrijken graad door uraemische intoxicatie worden gevolgd. LANDOIS, Lehrbuch der Physiologie des Menschen.

verschijnselen bij den lijder aan zwartwaterkoorts veeleer gezocht worden in de belangrijke vermindering van de stofwisseling tengevolge van den zuurstofhonger van het organisme, die na het plotseling te gronde gaan van een groote hoeveelheid rode bloedlichaampjes optreedt. Stikstofbepalingen bij den lijder aan zwartwaterkoorts zouden omtrent deze belangrijke vraag inlichtingen kunnen geven.

Heeft men nu het recht bij zwartwaterkoorts op grond van de aangetroffen veranderingen te spreken van een bestaande nephritis? De veranderingen, die worden aangetroffen, zijn hoofdzakelijk van degeneratieve aard en betreffen voornamelijk het epitheel: doch hiernaast bestaan, zooals uit mijn praeoperaten blijkt, ontstekingsprocessen. Zoowel van klinische als van anatomische zijde heeft men vroeger getracht de zuiver degeneratieve nierziekten van de ontstekingachtige te scheiden, maar het is niet mogelijk gebleken klinisch of anatomisch een scherpe grens tusschen beide te trekken. Ofschoon dus in de nieren bij zwartwaterkoorts de degeneratie van het epitheel datgene is wat het meest op den voorgrond treedt, worden ook andere, op ontsteking wijzende veranderingen, niet gemist en hebben we dus volkomen het recht te spreken van een *nephritis haemoglobinurica* <sup>1)</sup> d.i. een toxische nephritis, veroorzaakt door de schadelijke werking der haemoglobine op het nierweefsel, in hoofdzaak op het eigenlijke klierepitheel van dit orgaan.

Nog omtrent een ander punt verschil ik in opvatting met A. PLEHN, n.l. omtrent de oorzaak der vermindering van de uitgescheiden hoeveelheid urine en de niet zeldzaam optredende anurie. De anurie wordt door A. PLEHN beschouwd als een vermindering van het filtratie-proces in de glomeruli, ten gevolge van nerveuse invloeden en op ééne lijn gesteld met het ophouden der urine-uitscheiding, die men soms waar-

<sup>1)</sup> AFANASSIEW l.c. noemt het eerste stadium van de nierverandering bij experimentele haemoglobinurie *glomerulo-nephritis haemoglobinurica*, het latere stadium *nephritis interstitialis haemoglobinurica*.

neemt bij steeninklemming <sup>1)</sup>). Een steun voor deze opvatting vindt hij in de waarneming door sommigen gedaan omtrent den invloed van psychische prikkels op het ontstaan van zwartwaterkoorts. Er kan volgens hem geen sprake van zijn, dat de anurie een gevolg zou wezen van verstopping der uitvoerbuizen door de verschillende cylinders. Ware dit zoo, zegt A. PLEHN, dan moesten de klierbuizen zijn uitgezet en zouden er wel verschijnselen van nierkoliek optreden. Het bestaan van beide ontkent hij.

Naar mijne meening pleiten de veranderingen, die bij de nieren van den lijder aan zwartwaterkoorts zijn aangetroffen voor een geheel andere verklaring. De piskanaaltjes werden door mij belangrijk verwijd gevonden en MARCHIAFAVA en BIGNAMI zagen somwijlen een zoodanige uitzetting van de tubuli recti, dat zich als het ware zakjes hadden gevormd. Die verwijding kan volgens A. PLEHN niet ontstaan, omdat volgens hem de thrombi alleen in de rechte piskanaaltjes voorkomen en het primaire is de vasomotorische verandering in de glomeruli, waardoor de filtratie ophoudt. Ik geloof evenwel, dat de zeer talrijke cylinders, die de piskanaalen, zoowel gewonden als rechte, en de verzamelingsbuizen verstoppen wel degelijk een belangrijke rol spelen <sup>2)</sup>. Bij vrije passage van de urine door het buizensysteem van de nier wordt haar hoeveelheid beheerscht door den filtratiedruk in het wondernet der glomeruli, die weder afhankelijk is van den druk in de arteria renalis en dus door de kracht waarmede het hart zich samen-

1) Het is bekend, dat bij hevige pijnen, b.v. ten gevolge van ingeklemde niersteen of beklemde breuk, verlamming van de vasomotorische zenuwen der nieren kan optreden, waardoor hooggradige bloedrijkdom van de nieren wordt veroorzaakt en albuminurie kan optreden, misschien zelfs bloedingen kunnen ontstaan. Maar A. PLEHN zegt zelf dat hij nooit hevige nierkolieken bij febris haemoglobinurica waarnam. Zijn vergelijking gaat dus wel een weinig mank.

2) PONRICK schrijft de vermindering van de hoeveelheid urine geheel toe aan den mechanischen invloed der talrijke cylinders, ORTH aan de belangrijke ontaarding van het epithelium.

trekt. Nu gaau bij de zwartwaterkoorts plotseling een groot gedeelte van de zuurstofdragers van het organisme te gronde (het haemoglobinegehalte daalt soms tot 20 % en daar beneden), ten gevolge waarvan de intensiteit van alle functiën wordt verminderd en ook de bloedsdruk belangrijk daalt, hetgeen zich aan den kleinen, weeken, veelal dicroten en zeer snellen pols laat vaststellen. Onder die voorwaarden moet de druk waaronder het vocht in de glomeruli wordt uitgescheiden verminderen en is deze niet meer in staat de proppen, die de pisbuisjes verstoppen, weg te spoelen. Hierdoor wordt de achter de proppen aanwezige urine opgestuwd, waardoor de pisbuisjes worden verwijd. Er zal dus een oogenblik komen kunnen waarop de belemmering door de proppen in de pis-kanaaltjes aanwezig en de nog bestaande, doch belangrijk verminderde, filtratiedruk met elkander evenwicht maken en volslagen anurie kan optreden. Gelukt het door vochttoevoer en excitantia voor de hartspier den bloedsdruk te verhogen, dan kan de belemmering worden opgeheven en de urine-afschieding weer optreden.

De voorstelling, die ik mij, op grond van bovenstaande overwegingen en waarnemingen, heb gevormd omtrent de rol, die de nieren bij de zwartwaterkoorts spelen, is in het kort deze, dat al moge de nieraandoening niet de oorzaak zijn van de haemoglobinurie, zij in het ziektebeeld der febris haemoglobinurica een veel groter factor is dan op het oogenblik algemeen wordt erkend. Het te gronde gaan van een wisselend groot aantal rode bloedlichaampjes, al naar gelang van de hevigheid van den aanval, heeft onder meer ten gevolge een daling in de intensiteit der stofwisseling en in de hartwerking (bloeddruk). De nieren, die de haemoglobine uit den bloedstroom moeten verwijderen, ondervinden daarvan schade, die zich kan uitstrekken van een eenvoudige degeneratie van enkele epitheelcellen af, tot een uitgebreide nephritis haemoglobinurica toe. De normale functie van de nier, het uitscheiden van voor het organisme vergiftige stofwisselingsproducten

wordt daardoor onvoldoende, waardoor de verschillende graden van uraemische intoxycatie kunnen optreden, van lichte hoofdpijnen af tot het uraemisch coma of de uraemisch deliriën toe. De belangrijke verlaging in de stofwisseling, die het gevolg moet zijn van het gelijktijdig te gronde gaan van een groot aantal zuurstofdragers, maakt dat de intoxycatie-verschijnselen over het algemeen minder sterk zijn uitgesproken dan bij andere vormen van nephritis. De verminderde filtratiedruk aan de eene zijde, de belemmering van den urine-afvoer door de met cylinders volgepropte kanden aan de andere zijde, zijn oorzaak voor de vermindering van de urine-hoeveelheid en de anurie.

De oorzaak, die bij lijdsters, aan malaria in tropische landen langzamerhand een toestand doet ontstaan, waarbij de rode bloedlichaampjes gemakkelijk kunnen worden vernietigd door stoffen, die daartoe anders geen aanleiding geven, is op het oogenblik nog volkomen onbekend. Voorloopig dunkt mij de voorstelling door A. PLEHN gegeven de meest juiste, dat het verblijf in de tropen en het doorstaan van meerdere malaria-aanvallen daartoe een praedispositie geven. Hoe nauwkeuriger onze kennis wordt omtrent de invloeden, die het tot stand komen van ziekten beheerschen, hoe meer waarde dat begrip praedispositie voor ons krijgt, en nu niet als een woord uitgevonden om het ontbrekende begrip te vervangen, maar als de ons in in vele gevallen bijna tastbaar duidelijke vermindering in kracht der natuurlijke verweermiddelen van ons organisme tegen alles wat stoornis tracht te brengen in den gewonen gang van zaken. De poging door BIGNAMI gedaan, om met de theorie van BORDET, EHRLICH en MORGENTHROTH een verklaring te geven voor de bij zwartwaterkoorts optredende haemolyse, hadde hij beter achterwege gelaten. Hij stelt zich voor dat een gedeelte der rode bloedlichaampjes zoodanige verandering ondergaat, dat deze op de overige bloedlichaampjes inwerken als heteroloog bloed en haemolyse hiervan het gevolg, is. Waarin die verandering bestaat wordt niet ver-

meld en zoo is eenvoudig de moeilijkheid verplaatst. Ook hypotheses als die, welke aannemen dat de chinine de malaria-parasieten zou prikkelen tot de afscheiding van een toxin, in staat de roode bloedlichaampjes te veruietigen, brengen ons geen stap nader tot de waarheid.

Voor den tropenarts biedt de zwartwaterkoorts nog menige werkhypothese aan.

---

# OPMERKINGEN NAAR AANLEIDING VAN EENIGE MERKWAARDIGE GEVALLEN VAN LEPRA.

## I

### **Lepra papulosa,**

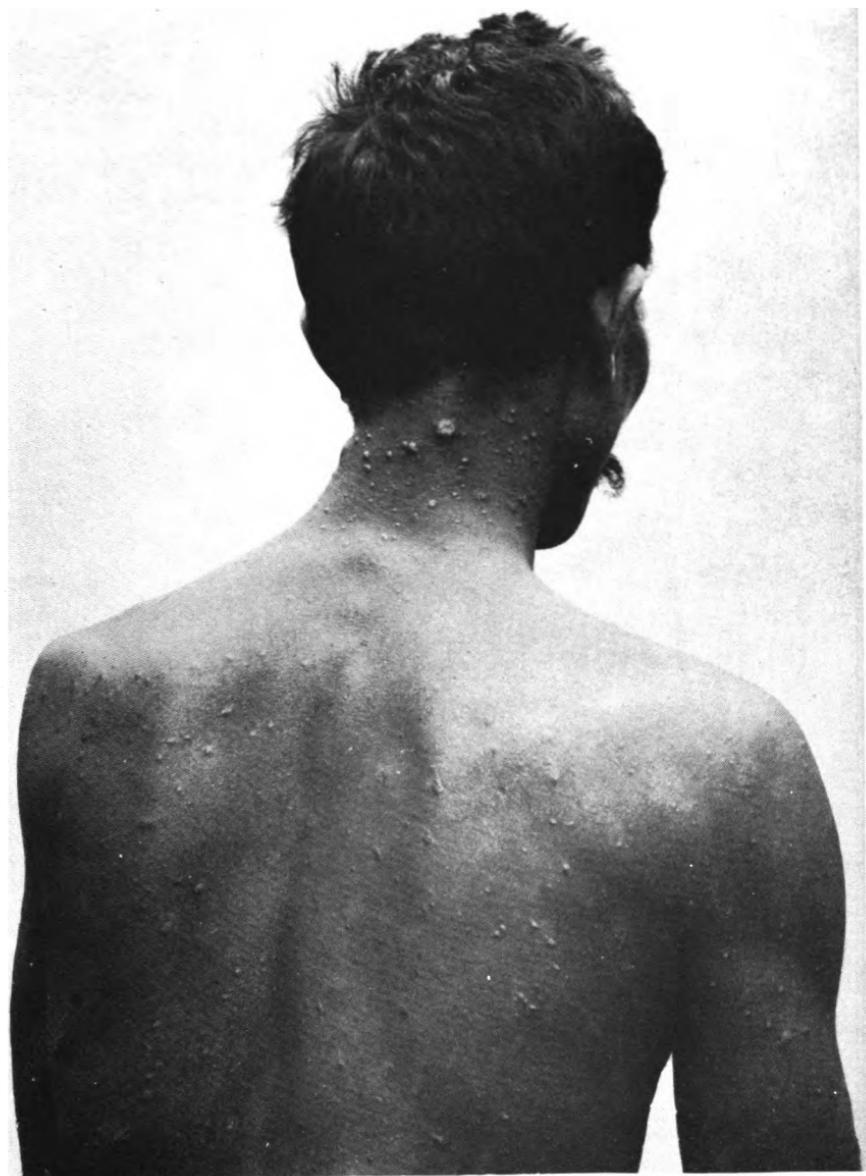
DOOR

**G. van HOUTUM.**

De hoornblazer W., Javaan, ± 40 jaar oud, werd 25 Mei II. in het militaire hospitaal te Weltevreden opgenomen met klachten over dikke voeten. De behandelende O. v. G. 2<sup>de</sup> kl. Dr. G. P. UTERMÖHLEN stelde de diagnose lepra en liet mij den patient zien. De chef van het militair Hospitaal gaf mij toestemming den patient te onderzoeken. Beide H. H. betuig ik gaarne hier mijn dank, evenals den O. v. G. 1<sup>e</sup> kl. KNOCH, die op mijn verzoek en met toestemming van den patient een stukje huid uitsneed.

De anamnese leert niets meer, dan dat patient enige dagen geen dienst heeft kunnen doen, door dikke voeten en brandende pijn in de voeten. Patient heeft zich zelf slecht waargenomen, zoodat over den duur van deze symptomen, evenmin als over verdere zichtbare afwijkingen, eenigszins betrouwbare inlichtingen kunnen bekomen worden. Men is aangewezen op het objectief onderzoek.

Bij inspectie vindt men een symmetrisch klein papuleus exantheem (zie photo), dat op armen, nek, borst en rug vrij dicht, in het gelaat en op de onderste extremiteiten uiterst spaarzaam verbreid is. De meeste papels zijn zeer klein, speldeknop tot gerstkorrel groot, goed begrensd, de consis-





tentie is min of meer week, de huid boven de papels is dun, glinsterend, fijn gerimpeld, minder gepigmenteerd dan de normale huid, de papel schemert blauwrood door de huid.

Op de armen en in den nek vindt men enkele grote papels, werkelijke gezwellen (zie photo) tot de grootte van een kerspit. Aan den linker elleboog, en een paar vingers breed boven de rechter papilla mammae vinden we een paar infiltraten van afwijkend type; ze zijn platter, meer uitgebreid en harder dan de papels, evenals de infiltraten aan de rugzijde der voeten. De rugvlakten van beide voeten nl. zijn verdikt en vertoonen de eigenaardige blauwroode verkleuring, die we zoo vaak bij lepralijders waarnemen. De verdikking berust gedeeltelijk op oedeem, gedeeltelijk op een diffuse infiltratie van de huid aldaar. Op beide onderarmen vindt men enkele ongevoelige, vaste, verschuifbare (onderhuidsche) gezwellen ter grootte van een boon.

Aan beide voeten zijn tast- en temperatuurzin gestoord. Aan den rechter handrug vindt men onregelmatig verbreide gedeelten, waar warm en koud slecht onderscheiden worden. Ook de papels vertoonen gevoelsstoornissen, die vooral op de grotere duidelijk zijn.

Beide n.n. uluares zijn gelijkmataig verdikt, hard en gemakkelijk over een grooten afstand te palpeeren. De rechter n. peroneus is verdikt, van den linker is dit twijfelachtig, de n.n. auriculares magni zijn niet voelbaar.

Bizondere vermelding verdient, dat er in het gelaat, behalve de enkele kleine papeltjes, geen afwijkingen zijn.

De algemeene lichaamstoestand levert geen stof tot opmerkingen, slechts vertoonde de urine de eerste dagen sporen eiwit.

De zielstoestand van den inlander is voor ons moeilijk te beoordeelen, de man schijnt echter zeer ouder den indruk van zijn lijden, misschien door de afzondering als gevolg daarvan.

Het bakterioskopisch onderzoek leverde verrassende resultaten. In lymphe, uit de papels geperst, vond men geen leprabacillen, daarentegen werden ze gemakkelijk aangetoond

in lymphe uit de verdikte huid aan den voetrug en lymphe uit het infiltraat boven de rechter papilla mammae.

In het neussecreet werden geen leprabacillen gevonden.

Hoewel de diagnose „lepra” dus niet betwijfeld mocht worden, was het wenschelijk nader den aard van het klein papuleus exantheem na te gaan.

Moest men dit opvatten als een lepreus exantheem, waarom werden er dan geen bacillen in gevonden, of was het wellicht een luëtisch exantheem? Een kleine papel aan den linker onderarm werd uitgesneden, in Zenkersche vloeistof gehard en in paraffine ingesmolten. De weefelsneden gekleurd met haemateine en eosine gaven het volgende beeld:

Kleine vergroting (50  $\times$ ): De opperhuid is dun, de epithelkegels zijn in aantal verminderd en sterk afgeplat; pigmentering van het rete Malpighi is minder geprononceerd, dan van de gezonde huid. In het midden van het praeparaat vindt men een nieuwvorming, die zich uitstrekkt van even onder de opperhuid tot het onderste haarvatennet der huid. Deze nieuwvorming bestaat uit celrijke kleine gezwollen van concentrischen bouw rondom haarvaten; ze zijn onderling gescheiden door smalle strooken van het praeexisteerende bindweefsel. Naar beide zijden heeft de nieuwvorming uitloopers van kleinere tumoren, die de haarvaten volgen, zoover als de snede reikt, ver buiten het gebied van den eigenijken papel. Zij verschillen slechts quantitief van de hoofdnieuwvorming. Behalve het gebied van de beide haarvatennetten zijn ook de daartusschen liggende haarzakjes en smeerklieren aangedaan. De zweetklieren zijn geheel gaaf.

Sterkere vergroting (240  $\times$ ): het gezwelweefsel bestaat in hoofdzaak uit epitheloïde cellen met een wisselend, maar over het algemeen klein aantal mononucleaire leukocyten doorspekt.

Het valt op, dat op vele plaatsen veel tusschencelstof gevormd is, en juist in die gedeelten vinden we ook reuzencellen.

Talrijke sneden werden op leprabacillen gekleurd, doch er werden geen bacillen gevonden.

Zoowel de GRAM'sche methode als dubbelkleuring met carbolsuchsine en methyleenblauw werden aangewend. Bij de kleuring met carbolfuchsine werd minstens 18 uur bij kamertemperatuur of 2 uur bij 55°C. gekleurd; als ontkleuringsmiddel werden 5% zwavelzuur of 2% aniline chloor-hydraat gebruikt.

Twee maanden later onderzocht ik den patient nogmaals. De toestand was vrijwel dezelfde gebleven. In het litteken van den uitgesneden papel had zich een recidief gevormd; lymphe hieruit geperst, bevatte geen zuurvaste bacillen. Verder onderzocht ik de lymphe van vijf kleine papeltjes, en vond in twee enkele zuurvaste bacillen, in drie geen. Twee der groote papels bleken spaarzaam leprabacillen te bevatten.

Dit geval ontleent zijn belangrijkheid aan het zelden voorkomende kleinpapuleus exantheem, dat door het histologisch en bakterioskopisch onderzoek met zekerheid als een lepreus exantheem gekenmerkt is. De enkele grootere gezwellen, die blijkbaar uit de kleinere ontstaan zijn, zijn ongetwijfeld lepromen. De kleinere is men op den eersten blik eveneens geneigd als zoodanig te beschouwen, maar veel pleit daartegen.

Het voorkomen van den patient, vooral het gelaat, de gave wenkbrauwen, neus en oorlellen passen niet in het beeld van een uitgebreide tubereuse lepra. Eveneens het niet of uiterst spaarzaam vinden van zuurvaste bacillen in de kleine papels. Verder komt de histologische bouw der papels volkommen overeen met den bouw der lepriden <sup>1)</sup>, n.l. infiltraten en

<sup>1)</sup> Lepriden noem ik het exantheem bij den anaesthetischen vorm van lepra in tegenstelling tot lepromen, waaronder ik versta de gezwellen en infiltraten bij lepra tuberosa. Het is in overeenstemming met de klinische ervaring, aan de splitsing van lepra anaesthetica en tuberosa vast te houden. Ook histologisch bestaan er verschillen, maar deze zijn in hoofdzaak van quantitatieve aard. Zoo vindt men o.a. in lepriden meestal zeer weinig of geen bacillen, in lepromen gewoonlijk zeer vele, en in overeenstemming daarmee missen we in lepriden ook de VIRCHOW'sche lepracellen.

Literatuur over deze questie vindt men in een artikel van DR. V. KLINGMÜLLER in *Lepra, Bibliotheca internationalis*, vol. III p. 95.

nieuwworming van cellen rondom de haarraten en klieren van de huid in verspreide haarden, terwijl bij de vorming van lepromen deze verspreide haarden samenvloeien en meer één groote nieuwvorming geven, waarin de normale bouw van de huid niet meer herkenbaar is.

UNNA <sup>1)</sup> onderscheidt op histologische gronden zeer scherp tusschen (neuro-) lepriden <sup>2)</sup> en lepromen. Uitdrukkelijk waarschuwt hij er tegen, het klein-papuleus exantheem te rangschikken onder de lepromen; slechts bij uitzondering zouden de papels overgaan in lepromen; meer zou voorkomen, dat zich aan de papels onderhuidsche lepromen aansluiten. Dit klopt dus vrij wel met wat men bij onzen patient waarneemt.

KAPOSI <sup>3)</sup> vermeldt in zijn leerboek twee gevallen van lepra met klein-papuleus exantheem, hij noemt het lepra papulosa, en vat het op als een vorm van tubereuse lepra.

Op de reeds ontwikkelde gronden geloof ik met UNNA, dat het juister is, de papels onder de lepriden te rangschikken. Van één zijner patienten met klein-papuleus exantheem geeft KAPOSI een afbeelding in zijn atlas, waaruit blijkt, dat de voor tubereuse lepra zoo kenmerkende infiltraten en gezwellen van wenkbrauwen, oorlellen en neus geheel ontbreken. Aan den anderen kant mag men veilig aannemen, dat eenigszins belangrijke anaesthesieën ontbroken hebben, wat geen overwegend bezwaar is, daar volgens de onderzoeken van DEHIO en GERLACH <sup>4)</sup> de gevoelsstoornissen eerst optreden door opstijgende zenuwaandoening van de vlekken uitgaande. In een ander opzicht komt het geval van KAPOSI met het onze overeen; het

<sup>1)</sup> UNNA: Hautkrankheiten, 1894, in Orth's Specielle Pathol. Anatomie.

<sup>2)</sup> UNNA spreekt van neurolepriden, omdat hij meent, dat de yleken ontstaan op een bodem, die reeds door een specifieke periphere zenuwaandoening voorbereid is. Deze meening is allerminst bewezen; er is weinig voor en zeer veel tegen te zeggen, maar daar wensch ik hier niet verder op in te gaan.

<sup>3)</sup> KAPOSI: Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten 1899 p. 852.

<sup>4)</sup> Zie verslag derde zittingsdag lepraconferentie.

gelukte namelijk niet om in de papels bacillen te vinden, wat minder verwondering baart, wanneer men de papels als lepriden opvat. Naar aanleiding van dit geval is op de Berlijnsche lepraconferentie een heftige bespreking gevoerd, waarbij de meeste leprologen meenden, dat men nooit tuberculeuse lepra mag diagnostiseeren, wanneer men geen bacillen vindt. Hoe goed deze stelling ook in mijn betoog past, dat lepra papulosa onder de lepra maculo-anaesthetica gerangschikt behoort te worden, toch schijnt zij mij niet juist. Al dadelijk klinkt een zoo apodictische uitspraak in onze wetenschap onwaarschijnlijk, en zoeken we te vergeefs naar een dergelijk voorbeeld. Bovendien is de histologische bouw van lepriden en lepromen dezelfde, er bestaan slechts quantitatieve verschillen, ook in het aantal bacillen. Men heeft zich neergelegd bij het ervaringsfeit, dat men in lepriden gewoonlijk weinig en in lepromen juist zeer veel bacillen vindt, maar het waarom is even onbegrijpelijk als onverklaard. Ook van de lepriden is het meer dan waarschijnlijk, dat zij door de tegenwoordigheid van den bacil veroorzaakt worden, en niet door opgeloste, circuleerende toxinen. Vindt men in lepriden gewoonlijk weinig bacillen, soms vindt men er vele, b.v. in het geval in het volgend opstel vermeld; omgekeerd bevatten lepromen een enkele maal weinig bacillen en missen we met name de globi. Waar moeten we nu de grens trekken? Moeten we voor de diagnose tuberculeuse lepra het vinden van globi eischen, of is men tevreden, wanneer men enkele zuurvaste bacillen vindt, en waarom dan niet, wanneer men er geen vindt.

Persoonlijk ben ik volkomen overtuigd van de wenschelijkheid, om de diagnose lepra te bevestigen door het aantoonen van den bacil, maar ik kan niet toegeven, dat men, wanneer men geen bacillen vindt, nooit gerechtigd is de diagnose lepra te stellen; voor de lepra maculo-anaesthetica wordt dit algemeen erkend, voor de lepra tuberosa heb ik willen opkomen tegen het exclusieve standpunt van de meerderheid der leprologen op de Berlijnsche conferentie.

KAPOSI bracht er één geval van lepra papulosa en twee gevallen van lepra mixta ter tafel, waarbij hij geen bacillen in het zieke weefsel kon vinden. Men heeft zijn diagnose betwijfeld, er waren echter onwraakbare getuigen om die te bevestigen; men heeft ook fouten in zijn techniek gezocht, maar in een der gevallen is het onderzoek door den bekenden patholoog-anatoom PALTAUF met het zelfde gevolg herhaald. Ook PETRINI DE GALATZ <sup>1)</sup> uit Boekarest vermeldde één geval van tubereuse lepra, waarbij hij geen bacillen kon vinden, en in de literatuur heb ik nog één dergelijk geval van BRUTZER <sup>2)</sup> uit de leproserie te Riga gevonden. Het gaat, dunkt me, niet aan, zich eenvoudig hiervan af te maken met de bewering, dat het óf geen lepra is, óf dat er technische fouten begaan zijn. Wel is het in dergelijke gevallen aangewezen, alle diagnostische hulpmiddelen te baat te nemen en behoort daaronder het histologisch onderzoek een voorname plaats in te nemen. Op de waarde van dit onderzoek is tot nu toe te weinig de aandacht gevestigd.

---

1) Zie verslag 2e zittingsdag lepraconferentie Berlijn 1897.

2) Geciteerd uit DR. A. VON BERGMANN, Lepra. Handbuch der Hautkrankheiten, herausgegeben von Prof. DR. FRANZ MRAČEK.

II

**Lepra maculo-anaesthetica, gecompliceerd  
met diabetes mellitus,**

DOOR

**G. van HOUTUM.**

---

In Mei 11. was ik door de vriendelijkheid van den O. v. Gez. 1<sup>e</sup> kl. M. H. KNOCH in de gelegenheid, het hieronder volgend geval van lepra te zien en verder waar te nemen. De patient, een man van 36 jaar, Kreool, heeft zich zelf zorgvuldig geobserveerd. Hij vertelt bij navraag het volgende:

*Anamnese:* Ruim 4 jaar geleden werd de wreef van den linker voet gevoelloos, een jaar later de 2<sup>e</sup> teen links eveneens en begon de strekking daarvan moeilijk te worden. Daarop werd de grote teen ongevoelig en breidde de gevoelloosheid van de wreef zich tot boven den enkel uit; dorsaalflexie van den voet ging moeilijk. Omstreeks dien tijd bemerkte patient een gevoel van mierenkruipen aan de buigzijde van den groten teen, welk gevoel nog bestaat. Ongeveer 4 maanden geleden is een vlek aan de dorsaalzijde van de linkerhand ontstaan, iets later een aan de strekzijde van den linker bovenarm, daarna een aan de buitenzijde van de linker dij. Patient had nooit neuralgische pijnen en nooit koorts; wel bestaat sinds een paar jaar een gevoel van moeheid en zwaarte in de beenen. 't Laatste half jaar heeft patient veel dorst en een drogen mond. Eetlust normaal, ontlasting geregeld, slaapt goed. Urineert niet bizonder veel, doch had 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> maand geleden gedurende ruim één maand polyurie. Spierkracht onverminderd. Geen hartkloppingen, hoest niet. Kan

even goed zien als vroeger. Had 15 jaar geleden lues, was daarna nooit ziek. Is sinds 7 jaar getrouwd, heeft vier gezonde kinderen; vrouw had nooit abortus, geen kinderen verloren.

De vader van patient is aan cholera overleden, de moeder leeft nog en is gezond; verder heeft patient nog één broer en twee zusters, die gezond zijn en gezonde kinderen hebben. Ook de vrouw van patient is gezond en uit een gezonde familie.

In 1890 was patient werkzaam in den Oosthoek van Java, en heeft daarbij 4 maanden op bloote voeten gelopen. Bij die gelegenheid heeft hij zich aan een bamboe gewond aan den buitenkant van het linker been 10 c.M. boven den buiten-enkel; daar is toen een zweer ontstaan, die snel genezen is met achterlating van een litteken.

Tien jaar geleden heeft patient op een fabriek gedurende 8 maanden met een Europeaan, lijdende aan lepra tuberosa, samengewerkt, zonder in nauwe aanraking met hem te komen.

*Status praesens:* Patient is een krachtige, zwaar gebouwde, gezond uitziende man met sterk ontwikkelden panniculus adiposus. Pupillen gelijk, reageeren goed; slijmvliezen goed gekleurd, dat van mond en keelholte is droog; tong eveneens droog en grijswit beslagen; pees- en periostreflexen vrij hoog. Pols, temperatuur, inwendige organen geven geen stof tot opmerkingen.

De huid vertoont een viertal vlekken, die slechts bij scherp toekijken en goede belichting gezien kunnen worden. Ze zijn als volgt verdeeld:

1<sup>o</sup>. een vlek op den linker handrug ter grootte van een kwartje; deze vlek is niet nauwkeurig onderzocht, doch met toestemming van den patient uitgesneden om tot mikroskopisch onderzoek te dienen.

2<sup>o</sup>. een ronde vlek aan de buigzijde van den linker voorarm met een middellijn van 1.5 à 2 c.M.; niet scherp begrensd, livide van kleur; bij druk blijft een geelachtige verkleuring; haren behouden, geen zweetafscheiding, schilfert niet, pijn-, tast- en temperatuurzin zijn gestoord, drukzin is aanwezig.

De storing van den temperatuurzin strekt zich naar boven en ulnairwaarts ver buiten het gebied van deze vlek uit in een ovaal dat 4 à 5 bij 7 à 8 c.M. meet.

3<sup>o</sup>. een vlek aan de strekzijde van den bovenarm, onregelmatig ovaal van vorm, 4 bij  $5\frac{1}{2}$  c.M.; verder als boven; gevoelsstoornissen zijn beperkt tot het gebied van de vlek.

4<sup>o</sup>. een vlek aan den buitenkant van het linker dijbeen, ovaal van vorm, 4 bij 6 c.M., gegyreerde roode randen met livide centrum; verder als boven.

Aan de huid van het linker onderbeen nemen we belangrijke gevoelsstoornissen waar; met uitzondering van den voetzool en van een smalle strook aan de achterzijde blijkt ongeveer het halve onderbeen ongevoelig te zijn; de verbreiding der verschillende gevoelsqualiteiten ontloopt elkaar zeer weinig. Als gewoonlijk gaat de ongevoeligheid aan de buitenzij van het been belangrijk hooger dan aan de binnenzij. De actieve bewegingen van den linkervoet, vooral dorsaalflexie van de teenen, zijn min of meer belemmerd.

De linker n. peroneus is duidelijk verdikt, de andere peripherie gelegen zenuwstammen, met name de nn. ulnares en auriculares magni, vertoonden geen afwijkingen.

De rechter extremiteiten en de romp vertoonden geen gevoelsstoornissen en geen vlekken.

Het neusslijm bevat geen zuurvaste bacillen.

De urine bevat geen eiwit, geen vormelementen, doch vrij veel suiker, nl. ongeveer 120—150 Gr. per 24 uur.

Het uitgesneden stukje huid is gehard in ZENKER'sche vloeistof en in paraffine ingesmolten. De sneden zijn op dezelfde wijze behandeld als in het voorgaande opstel vermeld is.

Kleine vergrooting (50): Men vindt een dunne opperhuid met korte epitheelkegels. De haarvaatnetten zijn duidelijk aangeduid, doordat vele haarvaten omgeven zijn door celrijk weefsel. Enkele haarzakjes zijn door infiltraten omgeven, ook de bij behorende smeerklieren zijn geïnfiltreerd. Het meest zijn de zweetklieren veranderd.

Sterkere vergroting (240 X): infiltraten blijken te bestaan uit epitheloïde en rondcellen, de laatste overwegen sterk, waardoor de concentrische bouw der tumoren niet overal duidelijk is. Geen reuzencellen, geen lepracellen. Het proces gaat duidelijk uit van het bindweefsel tusschen de klierbuisjes.

Bij dubbelkleuring met carbolsfuchsine en methyleenblauw worden vrij veel leprabacillen gevonden, die afzonderlijk in kleine groepen liggen, soms intra- soms extracellulair.

Vier maanden later blijken de gevoelsstoornissen aan het linkerbeen dezelfde gebleven te zijn; de bewegelijkheid der teenen is veel verbeterd. Maar den grootsten vooruitgang neemt men waar aan de vlekken. Ze zijn nog lastiger te zien, dan vroeger, en het gevoel is gedeeltelijk teruggekeerd; alleen het midden der vlekken is nog ongevoelig, en ook daar ontbreekt nog de zweetsecretie.

Patient gebruikt groote hoeveelheden chaulmoograolie, nl. de laatste drie maanden drie maal daags 50 druppels.

De urine verloor in den aanvang onder dieet snel haar suikergehalte; later werd het dieet niet volgehouden en vertoonde de urine weer 60 à 80 Gr. suiker per 24 uur.

Uit het bovenstaande blijkt, dat patient lijdende is aan lepra en aan diabetes.

De diabetes behoort tot den vorm, die de Franschen diabète gras noemen. Deze begint gewoonlijk onmerkbaar, soms met intermitteerende glucosurie, terwijl de toename van eetlust, dorst en urine-afschieding menigmaal weinig op den voorgrond treedt. Diabetes gaat dikwijls gepaard met verschijnselen van den kant der zenuwen, en al ziju dit gewoonlijk neuralgieën, toch komen ook paraesthesiaën en anasthesieën voor.

Nu pleitte er veel tegen, dat de gevoelsstoornissen aan het linker onderbeen van onzen patient afhankelijk zouden zijn van een neuritis ten gevolge van zijn diabetes. Behalve het ontbreken van neuralgieën, wijzen de eenzijdigheid, de lange

duur, het niet wisselen in intensiteit, op een andere oorzaak. Ook de vrij hooge pees- en spierreflexen behooren niet bij het ziektebeeld diabetes.

Twee andere symptomen, nl. de verdikking van den linker n. peroneus en de vlekken op linker arm en bovenbeen, in verband met de sensibiliteitsstoornissen aan het linker been, deden me aan lepra denken, wat de patient zelf ook vermoedde. De localisatie, slechts linker arm en l. been, en vooral de bestaande diabetes, deden me aarzelen, de diagnose lepra te stellen. Daarom werd een der vlekken uitgesneden, en mikroskopisch onderzocht met het reeds vermelde resultaat.

Vlekken, die maanden lang bestaan en gevoelsstoornissen vertoonen, kennen we alleen bij lepra; maar waar de vlekken zoo weinig duidelijk, en zoo klein in aantal zijn, is het zeer wenschelijk meer en sterker argumenten voor de diagnose aan te voeren.

Nu vindt men bij vlekken-lepra gewoonlijk niet veel leprabacillen, soms geen in het weefselsap. Het mikroskopisch onderzoek van de vlek aan gekleurde weefselsneden is daarom van veel belang. In ons geval komen wat den mikroskopischen bouw van de vlek betreft voor differentieel diagnose in aanmerking de granulatiegezwellen, in hoofdzaak tuberculose en lues.

Tuberculose is zeer onwaarschijnlijk, omdat er geen spoor van nekrose of verkazing is, terwijl de vlek 4 maanden bestaat, maar de aanwezigheid van vaten in de kleine gezwellen sluit het geheel uit. Lues wordt hier door het vinden van talrijke bacillen uitgesloten, klinisch was er trouwens ook geen sprake van.

Het mikroskopische beeld leert, dat de vlekken langs embolischen weg ontstaan moeten zijn, want de haardjes gaan gedeeltelijk uit van het haarvatennet en gedeeltelijk van het tusschen de klierbuisjes gelegen vaatvoerende bindweefsel. Tevens verklaart de overwegende kleincelige infiltratie, hoe het mogelijk is, dat na eenige maanden in het gebied der vlekken belangrijke verbetering van het gevoel waargenomen

kon worden; immers door resorptie der rondcellen is restitutio ad integrum niet onmogelijk.

Den primairen haard zoeken we in het linker been, omdat het proces daar begonnen is, volgens het zeer nauwkeurig verhaal van den patient. De oorzaak van de besmetting, in een land waar lepra inheemsch is, te zoeken, is gewaagd. Men zou kunnen denken aan contact infectie door den leprlijder, waar patient 10 jaren geleden mee sameu gewerkt heeft. Men zou ook kunnen denken, dat de zweer, na de bamboe-verwonding van het linkerbeen, (die patient 14 jaren geleden kreeg), ontstaan, de ingangspoort voor een besmetting van den bodem uit heeft gevormd, in overeenstemming met de theorie, door onzer landgenoot GEILL<sup>1)</sup> opgesteld.

GEILL meent, dat de smetstof van de lepra in de meerderheid der gevallen in den bodem aanwezig is, en dat daarom vooral blootvoets gaande personen aan besmetting zijn blootgesteld. Evenwel moeten klimaat en bodem in staat zijn aan de smetstof de noodige virulentie te geven. Bij onzen patient ligt het litteeken in het ongevoelige gedeelte van het linkerbeen; tijdens de verwonding was het patients gewoonte blootvoets te gaan, en in de streek waar patient leefde (Java's Oosthoek), komt lepra vrij veelvuldig voor: de door GEILL noodig geachte voorwaarden waren dus aanwezig.

---

<sup>1)</sup> Zie verhandelingen lepra-conferentie.

### III. Twee gevallen van abortieve lepra <sup>1)</sup>,

DOOR

J. D. KAYSER en G. VAN HOUTUM.

---

In een liefdadigheidsinrichting te Batavia, waarin weezen en onverzorgde kinderen van beiderlei kunne, te zamen een 60 tal, opgenomen en opgevoed worden, kwam in het begin van 1902 een geval van lepra voor bij één der inwonende meisjes. De broer van dit meisje was in 1895 in hetzelfde gesticht overleden, nadat hij er jaren lang verblijf had gehouden, en toen bedekt was geweest met wonden en zweren, waarvan het ons niet gelukt is nadere bijzonderheden te weten te komen. Wel kunnen we meedeelen, dat hij niet afgezonderd is geworden, doch dat de afschuw der andere kinderen veroorzaakte, dat de meeste niet in directe aanraking met hem kwamen; zijn zusje echter (zie geval I) heeft hem opgepast en zijn wonden verbonden, terwijl de patient onder geval II beschreven een vriendin van haar was. In het eind van 1902 kwamen weer drie kinderen onder observatie, onder de verdenking van aan lepra te lijden; bij één dezer verliep de ziekte progressief en de diagnose was niet aan twijfel onderhevig, bij de beide anderen was het verloop der ziekte daarentegen regressief.

Deze vier ziektegevallen hebben aanleiding gegeven tot de volgende beschouwingen.

We beginnen met de ziektegeschiedenissen en het verloop in het kort weer te geven.

---

<sup>1)</sup> Door het om verschillende redenen laat verschijnen van dit jaarverslag zijn deze ziektegeschiedenissen tot medio 1904 bijgewerkt.

Geval I. A. S. meisje, geb. Oct. 1885, Indo-Europeaan; sinds Maart 1890 in het gesticht. Ouders overleden; vader was potator. Een broer en zuster zijn op jeugdigen leeftijd in hetzelfde gesticht gestorven, de broer aan de bovenvermelde onbekende ziekte, de zuster aan een acute koortsachtige ziekte.

Patient heeft zeer beperkte geestvermogens; haar broer was idioot.

In het begin van 1902 vertoonde paciente bruinroode infiltraten op beide voeten en onderbeenen, gelaat en rechter oorlel. Nog in het neusslijm, nog in sereus vocht verkregen door afkrabben der vlekken, werden lepra-bacillen gevonden. Toch was het aspect zoodanig, dat paciente in April 1902 naar de leproserie te Pelantoengan gezonden werd.

In Febr. 1904 had één onzer gelegenheid paciente aldaar te zien, en vond haar nu lijdende aan een uitgesproken lepra mixta, n.l. wenkbrauwen en oogharen verdwenen, oorlellen en punt van den neus sterk verdikt; in de huid van het gelaat en van de extremiteiten talrijke, diffuse, kleinere en grotere, doch oppervlakkige infiltraten. Op de borst een groot straalvormig litteken van een verbrandingswond, doch overigens is de huid van den romp intact.

Nn. ulnares verdikt; nn. peronei niet; nn. auriculares magni niet voelbaar.

Rechter pink, beide kleine teenen, buitenrand rechter voet vertoonden stoornissen van temperatuur-, tast- en pijnzin.

Het neusslijm bevat zeer vele lepra-bacillen.

In het laatst van 1902 vestigde de huisvader van het gesticht de aandacht van één onzer op drie meisjes, die allen eigenaardige vlekken vertoonden.

Geval II: L. G. geb. Jan. 1894, Indo-Europeaan; sinds Aug. 1900 in het gesticht; moeder overleden, vader is potator.

Eind 1902 vertoonde paciente op voorhoofd, beide armen en beenen onregelmatige, bruinroode, ietwat verheven vlekken, die niet schilferden, en waarvan het gevoel niet gestoord was. In 't neusslijm en in 't sereuse vocht uit de vlekken werden geen leprabacillen gevonden. Algemeene indolente klierzwelling.

In Juli 1903 werden in de vlek op het voorhoofd lepra-bacillen gevonden, en patient naar de leproserie te Pelantoengan gezonden.

In Februari 1904 bleek de toestand grootendeels dezelfde; patient vertoont een spaarzaam maculeus exantheem, bestaande uit grotere en kleinere bruinroode vlekken, die niet symmetrisch over het lichaam verbreid zijn en duidelijke gevoelsstoornissen, vooral van den tempera-

tuurzin vertoonen. Verder vinden wij geen afwijkingen, met name geen verdikte zenuwen en geen paresen, paresthesieën of anaesthesieën buiten de vlekken. Ook in het neussecreet werden bij herhaald onderzoek geen lepra-bacillen gevonden. <sup>1)</sup>

Geval III: JEANNE V. v. O., geb. Nov. 1889, Indo-Europeaan, sinds Febr. 1897 in het gesticht. Ouders overleden aan onbekende oorzaak; heeft twee gezonde broers.

Tegelijk met L. G. 1902 vertoonde patiente vlekken van geheel hetzelfde aspect, doch minder in aantal. De vlekken waren eveneens bruinrood, iets verheven, scherp begrensd, met een onregelmatigen, niet verdikten rand. Aan de strekzijde van den rechter onderarm, even boven den pols was een vlek ongeveer ter grootte van een gulden; op de buitenzijde van den linker bovenarm was een kleinere vlek; op de rechter wang een ter grootte van een gulden, maar met oneffen oppervlakte ten gevolge van vergroote haarfollikels; op de buitenzij van de rechter dij een vlekje ter grootte van een stuvertje en op de buitenzij van de linker dij een pigmentarm atrophisch vlekje. Geen gevoelstoornissen op de vlekken en geen lepra-bacillen in het serum der vlekken. Algemeene pijnloze klierzwelling.

In Julij 1903 hadden enkele vlekken gedeeltelijk haar donkerbruine kleur verloren, en waren minder verheven; ook nu werden geen lepra-bacillen gevonden.

In Juni 1904 vonden we nog een viertal vlekken, nl.: a: een vlek aan de strekzijde van den rechter onderarm, even boven den pols, ovaal van vorm, 1.5 bij 2.5 c.M., livide gekleurd, niet scherp begrensd, niet schilferend, lanugo-haren aanwezig. Bij druk is de vlek iets lichter van kleur dan de omgevende lichtbruine huid. Tast- en pijnzin op de vlek normaal, temperatuurzin gestoord, daar warm constant als koud wordt aangegeven.

b. aan de buitenzij van den linker bovenarm ongeveer in het midden, bevindt zich een vlek, lichter van kleur dan de omgeving en min of meer glinsterend; geen gevoelstoornissen. Juist in aansluiting van deze vlek is een litteken van een wondje, met een ijzerdraad veroorzaakt; hoelang dat geleden is, weet patient niet aan te geven.

c. Op de rechter wang ter hoogte van den processus zygomaticus een even zichtbare, cyanotische vlek ter grootte van een gulden, met

<sup>1)</sup> Gaarne betuigen wé hier onzen dank aan Dr. TH. SWART ABRAHAMSZ, gep. dirig. offic. v. Gez. K.N.M., Chef milit. hosp. te Pelantoengan, voor de welwillendheid, waar mee Z. H. E. ons inzage verleend heeft van zijn aantekeningen betreffende deze beide patienten.

onregelmatige oppervlakte door vergroote haarfollikels. Geen gevoelsstoornissen.

d. Een kleine, blauwachtige, atrophische vlek op de buitenzij van het linker bovenbeen. Tastzin gestoord, terwijl warm en koud dikwijls verkeerd aangegeven worden.

Geval IV. Jos. V. geb. Aug. 1892, Indo-European, in het gesticht sinds 1897. Ouders overleden aan onbekende oorzaak, heeft twee oudere broers, waarvan één uitgebreide litteekens vertoont van luetischen aard <sup>1)</sup>.

Tegelijk met de beide voorgaande (einde 1902) vertoonde paciente vlekken, die behalve dat ze kleiner waren, geheel hetzelfde aspect hadden. De vlekken kwamen alleen op gelaat en extremiteiten voor, vertoonden geen gevoelsstoornissen en geen lepra-bacillen. Algemeene, pijnloze klierzwelling.

In Juli 1903 zien we als bij de vorige paciente, dat enkele vlekken haar donkerbruine kleur gedeeltelijk verloren hebben en minder verheven zijn. Ook nu vond men in het serum der vlekken geen lepra-bacillen.

In Juni 1904 vonden we in het gelaat links voor het oor een drietal vlekjes, op de beide onderarmen te zamen elf, en op boven- en onderbeenen samen een twaalftal vlekjes. De vlekjes, hoogstens ter grootte van een stuvertje, zijn glinsterend, aan den rand pigmentärmer dan de lichtbruine huid, in het midden blauwrood, welke kleur bij druk niet verdwijnt. Ze zijn onregelmatig rond, in het midden is de opperhuid glad en zeer dun, aan de kanten fijn gerimpeld. De oppervlakte schilfert niet; het getal wolharen is op de vlekken minder dan er naast. Het tastgevoel op de vlekken is gestoord, lichte aanraking wordt niet gevoeld; warm en koud worden dikwijls verkeerd aangegeven.

Beschouwen we de drie laatste ziektegevallen te zamen. Alle drie vertoonden op denzelfden tijd vlekken, die in den aanvang geheel hetzelfde karakter droegen; bij één dezer patienten was na ruim een half jaar de waarschijnlijkheidsdiagnose lepra door het vinden der bacillen zeker geworden, terwijl bij de beide andere de vlekken wel bleven bestaan, zich echter niet uitbreidden, doch atrophisch werden, welke atrophie zich in het verdere verloop nog duidelijker uitsprak.

Voor de diagnose lepra pleitten de gelegenheid tot infectie, het karakter der vlekken, het vinden van zuurvaste bacillen

---

1) In het „naschrift" vindt men zijn ziektegeschiedenis.

in het serum uit één der vlekken van L. G. verkregen, en eindelijk het uitsluiten van andere aandoeningen, die voor een differentiëel-diagnose in aanmerking kwamen, n.l. syphilis, lupus, lupus erythematodes, atrophia maculosa cutis van JADASSOHN en morphoea.

Lues was zeker niet zonder meer uit te sluiten, vooral niet daar in den aanvang gevoelsstoornissen der vlekken ontbraken, en alle drie kinderen algemeene pijulooze klierzwelling vertoonden. Bovendien behoorden zij tot een menschenklasse (verwaarloosde soldaten-kinderen), waarbij lues zeer veelvuldig voorkomt.

Het uiterlijk der vlekken, die nog het meest overeenkwamen met een nummulair papuleus syphiliid, sprak echter niet voor de diagnose. Zij waren daarvoor te weinig verheven en te scherp begrensd, terwijl typische papels of andere luetische efflorescenties geheel ontbraken. De slijmvliezen waren geheel vrij. Een primair affect was nergens te vinden, evenmin wees een bizonder sterke regionaire klierzwelling op een mogelijke plaats van infectie.

Tegen hereditaire lues sprak, dat de kinderen goed ontwikkeld waren voor hun leeftijd en het ontbreken van hereditair luetische stigmata. De tanden waren goed ontwikkeld; er waren geen restes van keratitis interstitialis; ook bestond er geen doofheid. Radiaire strepen om de mondhoeken ontbraken eveneens. Er zou dus alleen overblijven een in de vroegste jeugd geacquireerde syphilis, waarvoor echter niet pleitte, dat de verschijnselen nog van goedaardigen, secundairen aard waren.

Luetische efflorescenties blijven trouwens ook niet gedurende een vol jaar nagenoeg onveranderd bestaan, maar zouden of teruggaan of een ander karakter (ulceratie) aannemen.

De kinderen werden bovendien nog alle drie aan een kwikkuur onderworpen, en kregen gedurende 6 weken per dag 60 mG. jodetum hydrargyrosum, zonder dat het eenigen invloed op de vlekken had, niettegenstaande het optreden

van een lichte stomatitis het bewijs opleverde, dat voldoende kwik was geresorbeerd.

Het later teruggaan der vlekken kan onmogelijk op rekening van die kuur worden gesteld, want al zijn enkele vlekken geëtropheerd, geen enkele is er verdwenen; ook het niet optreden van recidieven gedurende den geheelen tijd van observatie zou nog tegen de diagnose syphilis kunnen worden aangevoerd, ware deze niet reeds door het uitblijven van eenig resultaat van de kwikbehandeling buitengesloten. Aan de algemeene indolente klierzwelling kan o. i. ook niet veel waarde worden gehecht, want zij komt veelvuldig voor bij overigens volkomen gezonde kinderen, terwijl zij ook tot de gewone verschijnselen der lepra behoort.

Lupus-knobbeltjes ontbraken en ontbreken ten eenenmale, en gedurende de bijna tweearige observatie is nergens zweervorming opgetreden. Nergens was het weefsel week, licht bloedend. Het lupusproces komt hoogst zelden van zelf tot stilstand. In het litteken zien wij telkens en telkens weer recidieven optreden, waarvan hier geen sprake was.

De atrophische vlekken, zooals die ten slotte overbleven, zouden ook kunnen doen denken aan een afgelopen lupus erythematodes. Hiertegen spreekt voornamelijk weer het verloop, het ontbreken van een verheven rand en het afwezig zijn van schubben, die met een uitlooper in een zweetklier vastzitten. Ook de atypische vormen van lupus erythematodes kenmerken zich nog altijd door sterkere roodheid aan de peripherie, lichte verwijding der capillairen en enkele witte hyperkeratotische puntjes, die met een uitlooper vastzitten. Het daaruit resulteerend litteken is scherper begrensd. Ook werd nergens gedurende het verloop een regelmatige uitbreiding waargenomen.

De atrophia maculosa cutis, zooals die door JADASSOHN en anderen is beschreven, kan eveneens aanleiding geven tot het ontstaan van dergelijke verspreide atrophische vlekken. Zij zien er echter volgens de beschrijving blauwachtig tot schit-

terend wit uit, en ontstaan uit ronde, blauwroode, op roseola syphilitica gelijkende vlekken, wat hier het geval niet was.

Ten slotte rest ons nog de differentieel-diagnose ten opzichte van de zoogenaamde morphoea of sclerodermie en plaques, afgezien van de vraag in hoeverre deze tot de lepra kan of moet gebracht worden. Er zijn in ons geval genoeg kenmerken om de vlekken daarvan te onderscheiden. De kleur der morphoea vlekken is niet zooals bij ons in 't begin bruinrood, maar gewoonlijk wasachtig wit, hoogstens lichtgeel of geelbruin. Zij zijn bijna altijd omgeven door een violetten ring (lilac ring), die hier geheel ontbrak, en ook gedurende het geheele verloop ontbroken heeft. Van sklerose (verharding) in 't centrum is hier nooit sprake geweest. De huid was iets verdikt, maar toch nog wel in een plooi op te lichten. De plekken van morphoea komen meestal voor op den thorax of den buik (waar zij hier juist ontbreken), en dikwijls op het gezicht. Op de ledematen komen zij zeldraam voor en dan gewoonlijk slechts op de onderste extremiteiten. De oppervlakte is glinsterend en glad, wat ook hier niet het geval is.

Van ieder der beide laatste kinderen waren we in de gelegenheid één der vlekken uit te snijden, en den mikroskopischen bouw er van na te gaan. Tot onze spijt kon dit niet geschieden bij L. G. (geval 2), daar patient door haar vader uit de leproserie te Pelantoengan was weggehaald, en haar tegenwoordig verblijf onbekend was.

*Geval III: JEANNE V. v. O.:* Een gedeelte van de vlek op den rechter handrug werd uitgesneden, gehard in ZENKER'sche vloeistof, ingesmolten in paraffine en gesneden. De coupes werden met haemateine en eosine of met aluinarmijn gekleurd.

*Kleine vergroting (50 X):* Opperhuid dun, epithelkegels kort. De haarvaten van het oppervlakkige en diepe net zijn grootendeels omgeven door één of meer lagen nieuwgevormde cellen. De smeerklieren vertoonden gedeeltelijk den gewonen klierbouw, gedeeltelijk zijn zij veranderd in concentrisch gebouwde, reuzencellen bevattende gezwellen; de haarfollikels zijn rondom geïnfiltreerd. De zweetklieren zijn niet te

zien, doch haar plaats wordt ingenomen door nieuwgevormd weefsel van denzelfden bouw als de gezwelletjes der smeerklieren.

*Sterkere vergroting (240  $\times$ ):* De cellen rondom de capillairen zijn gedeeltelijk epitheloïde cellen, gedeeltelijk mononucleaire leukocyten en lymphocyten. In de veranderde gedeelten der smeerklieren vinden we epitheloïde cellen met enkele fraaie reuzencellen, omgeven door een wal van rondecellen; de epitheloïde en reuzencellen ontstaan blijkbaar direct uit de klierepitheïen. In de gezwelletjes dringen hier en daar van de kanten capillairen in, die rode bloedlichaampjes bevatten, wat verklaart, dat we nergens nekrose of verkazing vinden. In de zweetklieren vinden we een dergelijk beeld, doch meer reuzencellen; daar de geheele klier veranderd is in pathologisch weefsel, is omtrent den oorsprong der cellen hier niets te zeggen.

Tevergeefs werden talrijke weefselsneden op lepra-bacillen gekleurd en nagekeken. De kleuring geschiedde gedeeltelijk naar de carbolfuchsine-methyleenblauwmethode, zooals die in het eerste opstel aangegeven is, gedeeltelijk naar *Gram*.

*Geval IV:* Jos. V. Een vlek op den rechter onderarm werd uitgesneden, gefixeerd in formol MÜLLER (nl. formalin 10, MÜLLER'sche vloeistof 100) ingesloten in paraffine, gesneden en gekleurd. De kleuring geschiedde gedeeltelijk met haemateïne en eosine, gedeeltelijk met haemateïne en zure fuchsine-pikrinezuur naar *van Gieson*.

*Kleine vergroting (50  $\times$ ):* Opperhuid dun, epithelkegels zeer plat. In het gebied van de beide capillairnetten der huid, van de haarfollikels, smeer- en zweetklieren zien we haarden van min of meer kernrijk weefsel. Haren zijn er uiterst weinig, men moet verschillende praeparaten doorzoeken alvorens er een te vinden, de smeerklieren schijnen ook alle in tumorweefsel veranderd. Wel vindt men nog spaarzaam gave acini der zweetklieren, soms vindt men in aansluiting van die acini, of te midden er van, een haardje.

*Sterkere vergroting (240  $\times$ ):* De bouw der haardjes loopt nog al uiteen. Sommige bevatten groote epitheloïde cellen met zeer bleke en betrekkelijk kleine kernen. De meeste haardjes bevatten bovendien nog een wisselend aantal min of meer vierkante cellen, ter grootte van éénkernige leukocyten, met groote donker gekleurde kernen. In weer andere haardjes vinden we fibrillaire tusschencelstof, die fraai voor den dag komt in de naar *van Gieson* gekleurde praeparaten. De afsplitsing van fibrillen begint aan de peripherie van het haardje, en van daar uit gaan takjes naar binnen. Op deze wijze verdwijnen blijkbaar de haardjes, en worden ten slotte geheel tot fibrillaire bindweefsel. In enkele haardjes vindt men een reuzencel; vele haardjes bevatten open

capillairen; nergens is er verkazing opgetreden. Talrijke sneden werden op mikro-organismen gekleurd, doch er werden er geen, in het bizonder geen zuurvaste, gevonden.

De beschreven veranderingen geven het beeld der granulatiegezwellen. Het onbreken van etter of kaas, van bakteriën of schimmels, de open haarvaten in het nieuw gevormde weefsel doen ons malleus, actinomycose, tuberculose en de groep der pseudo-tuberculosen uitsluiten, zoodat we voor een differentieel-diagnose slechts lepra en syphilis overhouden. Het mikroskopisch beeld laat niet toe syphilis met zekerheid buiten te sluiten, wel mogen we het zeer onwaarschijnlijk noemen, waar na zoo lang bestaan geen hyaline degeneratie is opgetreden, en we nergens in de intima der vaten enige woekering konden waarnemen. Het histologisch onderzoek leidt dus tot de waarschijnlijkheidsdiagnose lepra.

Waar de mikroskopische anatomie niet met voldoende zekerheid toelaat tusschen lues en lepra te kiezen, komt de kliniek, vooral op grond dat de kwikkuur geen verbetering bracht, ons te hulp, en kunnen we lues met zekerheid uitsluiten.

*We meinen daarom, dat een nauwkeurig en volledig onderzoek ons dwingt, de bij deze patienten waargenomen veranderingen aan de smetstof der lepra toe te schrijven. Daar slechts één symptoom aanwezig is, nl. jaren lang bestaande vlekken, en die vlekken neiging tot teruggaan hebben, noemen we het een abortieve vorm van lepra.*

Wij gelooien dat het ziekteproces afgelopen en op weg van genezing is; immers gedurende bijna twee jaren zijn de verschijnselen geleidelijk afgenomen; de vroeger licht verheven bruinroode vlekken zijn ingezonken en verbleekt, de huid is duu geworden, heeft het karakter van een litteken aangenomen. Het normale ontwikkelingsproces der kinderen is niet in het minst gestoord, ze zijn gezond, en staan in geen enkel opzicht achter bij de andere kinderen uit hetzelfde gesticht. Het mikroskopisch onderzoek geeft steun aan deze opvatting; we vinden geen bacillen en evenmin jonge granulatiegezwellen,

integendeel zien we enkele haardjes omgeven door een ring van kernarm fibrillair bindweefsel, welk bindweefsel uitloopers zendt in het granulatieweefsel, dat daardoor meer en meer in bindweefsel schijnt over te gaan.

Met deze opvatting zijn schijnbaar in strijd de lichte gevoelstoornissen, die in den aanvang niet bestonden, doch in het verdere verloop optradën. Schijnbaar slechts, want zij laten zich zeer goed verklaren door het genezingsproces, waarbij we de haardjes in bindweefsel zien overgaan. Wanneer ze werkelijk zouden berusten op een voortschrijden van het proces op de peripherie zenuwen, dan zou het zeer wonderlijk zijn, dat die gevoelstoornissen nergens de grenzen der vlekken overschrijden.

Met het oog op het dikwijls zoo lange incubatietijdperk der lepra, en het menigmaal zoo slepend verloop dezer ziekte, moeten we toegeven, dat ons geloof in de genezing ook niet meer dan een geloof is, en dat jaren lange waarneming van beide meisjes noodig is, om tot een gevestigde overtuiging te komen. Wanneer zij werkelijk genezen zijn, dan is het waarschijnlijk, dat zij tevens een zekere mate van immuniteit tegen de ziekte verkregen zullen hebben.

De literatuur over abortieve vormen van lepra is zeer bescheiden. In de leer- en handboeken worden zij dikwijls niet genoemd, soms zelfs hun bestaan ontkend.

Het schijnt, dat ERASMUS WILSON<sup>1)</sup> in 1865 het eerst de aandacht heeft gevestigd op het voorkomen in Engeland van atrophische vlekken met pigmentverschuiving en soms met gevoelstoornissen, die hij beschreef als morphoea alba lardacea, morphoea alba atrophica en morphoea nigra, en als lepra opvatte. Wanneer we echter lezen, dat hij alopecia areata als morphoea van de behaarde huid beschouwde, dan is twijfel zeker gerechtvaardigd.

<sup>1)</sup> Geciteerd naar PRINCE A. MORROW, *Leprosy* in: STEDMAN, „Twentieth Century Practice”, New York.

In 1886 hebben ARNING<sup>1)</sup> en EHLERS<sup>2)</sup> onafhankelijk van elkaar gewezen op het voorkomen van goedaardige vormen van lepra, waarbij de ziekte zich uit in één of enkele symptomen, die tientallen van jaren kunnen bestaan zonder toe te nemen, b.v. een gelocaliseerde analgesie of amyotrophie, een enkele of een klein getal vlekken, een harduekkige zweer.

ZAMBACO PACHA heeft op de Berlijnsche conferentie zijn denkbeelden over het voortbestaan van de lepra in Europa onder gewijzigde vormen verdedigd; hij brengt daaronder syringo-myelie, Morvan's ziekte, sclerodactylie, sclerodermie, morphoea, Raynaud's ziekte en aïnhum. Zijn welsprekend en doorwrocht betoog getuigt van een diep gewortelde overtuiging, gegrond op een uitgebreide bronnenstudie en grote ervaring. We beperken ons hier tot het aanhalen van zijn conclusie betreffende de morphoea:

„La leuké ou alphée, la morphéa des anciens et la morphée des modernes, ne constituent qu'une et même maladie. „Parfois, dans cette forme de la léprose la sensibilité peut „être conservée, et la bacille n'y est pas constatable comme „dans l'immense majorité des lépreux en dehors des tuberculeux. „Il n'y a donc pas lieu de créer une maladie nouvelle sous la „dénomination de morphée, et de distraire ses victimes de la „léprose classique.”

Ongetwijfeld rangschikt Z. P. de door ons beschreven gevallen ouder de morphoea, maar wij zouden aarzelen alles wat Z. P. onder morphoea brengt aan het virus van de lepra toe te schrijven. Evenmin als Z. P. zijn standpunt kan bewijzen, evenmin kunnen zijn tegenstanders zijn opvatting afdoende ontzenuwen.

*Het wil ons op grond van onze onderzoeken toeschijnen, dat het mikroskopisch-anatomisch onderzoek dezer vlekken in staat zal zijn meer licht over haren aard te verschaffen.*

<sup>1)</sup> Geciteerd naar E. JEANSELME ET MARCEL SEE: la Pratique Dermatologique T. III p. 77.

Zie ook EHLERS: Bibliotheca Internationalis Lepra vol. I p. 160.

BOINET en EHLLERS <sup>1)</sup> hebben in een oude leprahaard in de Zee-Alpen gelegen belangwekkende inlichtingen van den pastoor gekregen. De lepra schijnt daar beperkt te zijn tot eenige families van moorschen oorsprong, die onder elkaar leven en trouwen. In die families meent de pastoor, dat ook vele weinig uitgesproken vormen van lepra voorkomen, gekenmerkt door zwelling der wenkbrauwen met uitvallen van de haren, verlies van oogharen, vlekken, contracturen der vingers.

De door ons beschreven gevallen mogen met meer recht tot de abortieve of goedaardige vormen van lepra gerekend worden, dan de boven beschrevene; want onze diagnose wordt krachtig gesteund door de mikroskopische anatomie van de vlekken. Het schijnt, dat een dergelijk onderzoek tot nu toe in dergelijke gevallen niet verricht is.

We achten het waarschijnlijk, dat abortieve vormen van lepra niet zeldzaam zijn; vooral in de omgeving van lepralijders zal men ze moeten zoeken. Want we moeten ze zoeken; hun lijden is niet van dien aard, dat zij de hulp van den medicus inroepen. Het is daarom vooral van den huismedicus, dat we hopen meer gegevens omtrent de abortieve en goedaardige vormen van lepra te verkrijgen <sup>2)</sup>.

En het is een zeer belangrijk vraagstuk. JEANSELME en SÉE <sup>3)</sup> zeggen ervan:

„Le pronostic général de la lèpre sera singulièrement modifié, si l'on démontre, à côté des formes qui viennent d'être décrites, l' existence de formes atténuées, réduites à un petit nombre d'accidents et susceptibles de guérison. Pareillement, lorsqu'on a mieux connu la tuberculose, elle n'a plus été considérée comme une maladie incurable".

<sup>1)</sup> Bibliotheca Internationalis Lepra, Vol. III p. 245.

<sup>2)</sup> H. H. Collega's, die in hun praktijk gevallen van boven beschreven aard ontmoet hebben of ontmoeten, verzoeken we beleefd daarvan mededeeling te willen doen, en deze inlichtingen te adresseeren aan den Directeur van het Geneeskundig Laboratorium te Weltevreden.

<sup>3)</sup> La Pratique Dermatologique T. III p. 77.

De analogie met andere ziekten, in het bizonder met tuberculose, maakt het ook onwaarschijnlijk, dat de ziekte lepra per se progressief, d. w. z. ongeneeslijk zou zijn. Immers elke ziekte heeft in zich een neiging om te genezen. Dat lepra die ook heeft, blijkt daaruit, dat dikwijs plaatselijk genezing optreedt, en eeh hoogst enkele maal zelfs geheele genezing voor zoover dit mogelijk is.

Maar wanneer we aan kunnen toonen, dat de goedaardige, voor genezing vatbare vormen van lepra nog al eens voorkomen, dan is bewezen, dat ook de lepra een *krachtige neiging* om te genezen in zich heeft. De lepra zou hiermee voor een goed deel zijn verschrikkelijk karakter van ongeneeslijke ziekte verliezen; het zou een aansporing zijn om met kracht, geduld en vooral met hoop op goeden uitslag de behandeling van deze lijders ter hand te nemen. En naar onze overtuiging en ervaring is een doelmatige behandeling in staat de meeste lepralijders te verlichten, soms zelfs den toestand belangrijk te verbeteren. In de laatste jaren komen ook van verschilende zijden hoopvolle berichten over resultaten bij de behandeling van lepra verkregen.

---

### N A S C H R I F T.

We waren in de gelegenheid, den 20 jarigen broer van JOS. V. (geval IV) te zien en te onderzoeken.

V. is voor zijn leeftijd lichamelijk behoorlijk ontwikkeld. Hij zou van zijn vroegste jeugd af aan open wonden geleden hebben tot een paar jaar geleden; hij heeft toen een *ulcus penis* gehad, en is daarvoor in het hospitaal te Buitenzorg behandeld met een *kwikkuur*.

Hij vertoont nu over het geheele lichaam verbreid een groot aantal litteekens, waarvan de grootte afwisselt van een gulden tot twee handpalmen ongeveer. De grootste bevinden zich op het gezicht boven den neuswortel, op den rechter bovenarm, linker schouder, linker arm en beide onderbeenen. Ze zijn behalve die op het gezicht bruin gepigmenteerd, scherp begrensd, en enkele zijn hobbelig van oppervlak. Op

het linker onderbeen vertoont het bruine litteken in het midden glanzend witte plekken; het is vergroeid met de onderliggende tibia, die in 't midden onregelmatig hobbelt verdikt is.

Het uiterlijk der litteekens, vooral van die op tibia en schouder, wijst op een ontstaan ten gevolge van het verval van huidgummata. Voor een differentieel-diagnose komen hoogstens in aanmerking verbranding en lupus. Voor verbranding ontbreekt het aetiologisch moment en bovendien is de neiging tot retractie zeer gering. Lupus-litteekens zijn meer glinsterend en glad, soms netvormig, doch niet oneffen, alsof ze uit een samenvoeging van vele kleine litteekens ontstaan zijn, zooals bij onzen patient vooral op het litteken van den linker schouder duidelijk te zien is. Ook zouden we bij lupus recidieven in de litteekens verwachten.

De litteekens vertoonden geringe hyposthesie van den tastzin; warm en koud werden steeds juist aangegeven. Aan lepra kon echter allerminst gedacht worden, daar dit wel nooit zulke groote, diepe litteekens geeft, en er bovendien verder geen enkel symptoom was, dat aan lepra deed denken.

De litteekens zijn dus het gevolg van lues. Hereditaire lues is onwaarschijnlijk; patient is niet belangrijk in lichamelijke ontwikkeling achtergebleven, vooral niet als men in aanmerking neemt dat hij gedurende jaren aan uitgebreide ulceratieve processen in de huid heeft geleden. Bovendien ontbreken hereditair luetische stigmata, we vinden geen afwijkingen aan de tanden of oogen, geen doofheid, geen radiaire litteekens om de mondhoeken, geen vervormingen der pijpbeenderen (ten gevolge van osteo-chondritis syphilitica.) We beschouwen daarom de beschreven litteekens als de gevolgen van een in de vroegste jeugd verkregen syphilis. Het ulcus op den glans penis vatten we op als een gumineus ulcus, omdat zich op den glans om het orif. ext. urethrae heen een licht ingezonken, scherp begrensd litteken met onregelmatigen rand bevindt.

Met toestemming van den patient werd een gedeelte van één der kleine litteekens uitgesneden. Daarbij bleek het litteeken vrij diep te gaan, nl. 6 à 7 mM.

Het weefselstukje werd in alkohol gehard en in paraffine ingesmolten. De coupes werden gekleurd met haematine-eosine, naar *van Gieson*, en ook ongekleurd bekeken.

De epidermis vertoont weinig afwijkingen, de epithelkegels zijn wat plat en minder talrijk; de capillairen zijn omgeven door infiltraten van rondecellen; klieren en haren zijn spaarzaam aanwezig, doch vertoonen geen afwijkingen. Het meest opvallend is de grote massa kernarm bindweefsel, waardoor nagenoeg de ghecole coupe ingenomen wordt; het heeft een eigenaardig homogeen „schollig" aspect, tengevolge van hyaline degeneratie der tusschencelstof. Met bizondere aandacht werden de vaten nagezien, ze zijn weinig talrijk en slechts aan één vena vonden we sterk gevulde endotheliën.

Uit deze korte beschrijving blijkt, dat het mikroskopisch beeld van dit huidstukje weinig punten van overeenkomst, en vele van verschil aanbiedt met de veranderingen, die we gevonden hebben bij de beide kinderen JEANNE V. v. O. en Jos. V. (geval III en IV).

De infiltraten langs de capillairen hebben zij gemeen, hoewel het karakter der cellen verschilt; klieren en haarfollikels zijn hier geheel vrij; we vinden daarentegen een belangrijke toename van het bindweefsel, gepaard met hyaline degeneratie en ook veranderingen aan de intima van een der venae.

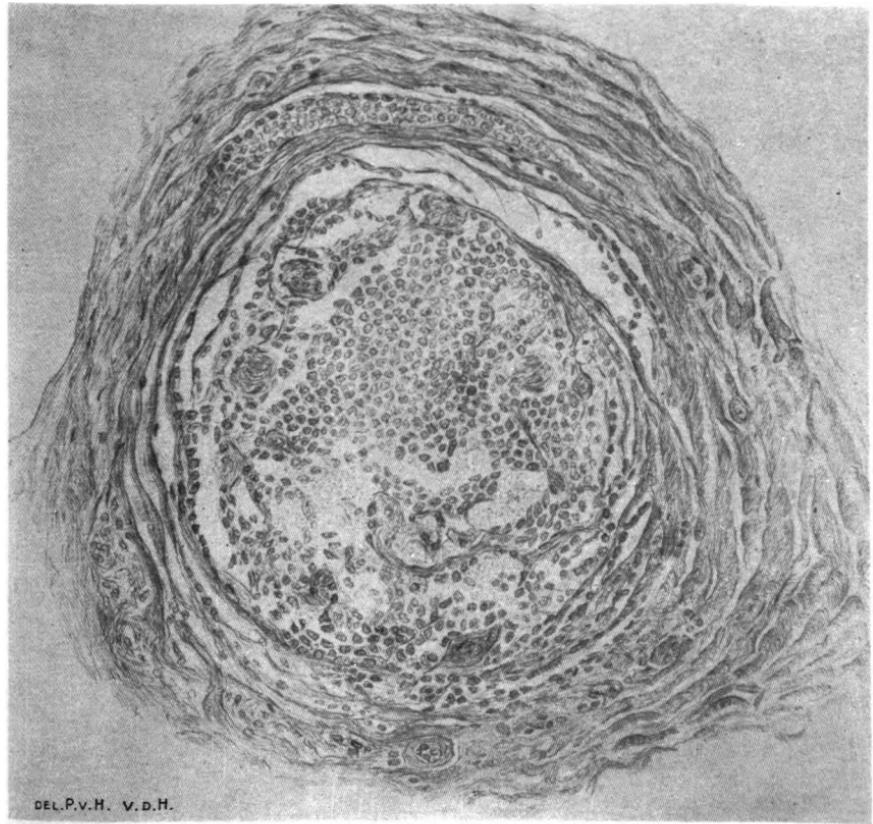
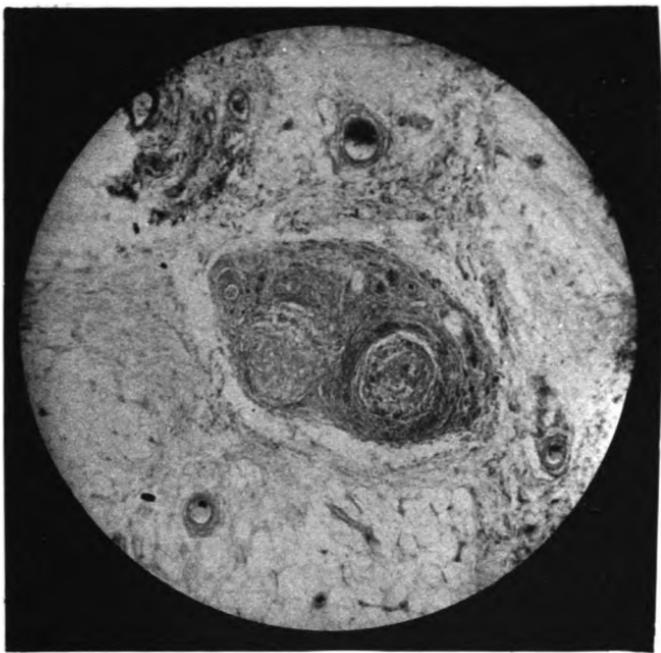
---

## VERKLARING VAN DE PHOTO'S.

Het in de photo's weergegevene is afkomstig van een coupe van het huidstukje, bij JOS: V. (geval IV) uitgesneden. De coupe was naar VAN GIESON gekleurd.

*De bovenste photo* (vergrooting  $\pm 50 \times$ ) stelt voor een in de subcutis gelegen complex van haardjes te midden van een massa fibrillair bindweefsel. Enkele haardjes zijn bijna geheel in dit bindweefsel overgegaan. In de photo zijn duidelijk zichtbaar twee grotere haardjes. Beide zijn omgeven door een bindweefselring, die bij het rechter haardje veel dikker is dan bij het linker. Van dien bindweefselring gaan septa naar binnen, die gedeelten van het gezwellweefsel afsnoeren. Het links gelegen bleke haardje bestaat uit zeer grote epitheloïde cellen met betrekkelijk kleine, bleke kernen; het rechter haardje (zie de onderste plaat) bevat bovendien een groot aantal cellen, met grote goed gekleurde kernen, ter grootte van grote éénkernige leukocyten.

*De onderste photo* is gemaakt naar een tekening. Zij stelt voor het rechter haardje met zijn bindweefselring bij een 240 malige vergrooting. Behalve den bindweefselring rondom het haardje zien we in het haardje zelf, vooral aan de peripherie, enkele dwars doorgesneden bindweefselbundels.



DEL.P.V.H. V.D.H.



# **Het urobilinegehalte der urine bij malaria,**

DOOR

**G. W. KIEWIET DE JONGE.**

---

In het jaarverslag over 1901 werden door mij eenige voorloopige proeven medegedeeld betreffende het urobilinegehalte der urine van malarialijders. Daarbij werd het gehalte aan urobiline eenvoudig geschat, door den graad van verdunning te meten, waarbij de streep in het spectrum tusschen b en F, die karakteristiek is voor deze stof, nog juist even zichtbaar was. Deze methode was niet nauwkeurig, waarom dan ook werd gezegd, dat de bepalingen herhaald zouden worden, zoodra wij in de gelegenheid zouden zijn, een nauwkeuriger wijze van onderzoek toe te passen, wat destijds niet mogelijk was wegens het gemis van de daarvoor noodige instrumenten.

Sedert werd voor het laboratorium aangeschaft een spectrophotometer van Vierordt, waarmede een aantal metingen is geschied, waarover in het volgende zal worden bericht.

Het principe der spectrophotometrie berust op het volgende.

Wanneer een lichtstraal door een laag vloeistof gaat, zal een gedeelte van het licht door de vloeistof worden geabsorbeerd. De vermindering in lichtsterkte is behalve van den aard der stof afhankelijk van de dikte der vloeistoflaag en van de concentratie van de oplossing der resorbeerende stof.

Wanneer nu licht van de sterkte I bij het gaan door de dikte-eenheid van een resorbeerende vloeistoflaag wordt verzwakt tot  $\frac{I}{n}$ , en men laat die rest nog eens door een even dikke laag derzelfde vloeistof gaan, dan zal daarna de over-

blijvende lichtsterkte weder tot  $\frac{I}{n}$  zijn verminderd, en derhalve zijn teruggebracht tot  $\frac{I}{n} \times \frac{I}{n} = \frac{I}{n^2}$ . Laat men den lichtstraal van de sterke  $I$  gaan door een vloeistoflaag van  $m$  dikte-eenheden, dan vindt men volgens deze zelfde redeneering, dat dan de lichtsterkte wordt gereduceerd tot  $\frac{I}{n^m}$ . Stellen wij nu de oorspronkelijke lichtsterkte  $I = 1$ , dan is de overblijvende lichtsterkte, die wij  $I_1$  noemen,

$$I_1 = \frac{I}{n^m} \dots \dots \dots \quad (1).$$

Als nu door de dikte-eenheid van een bepaalde vloeistof een zeker percentage van het invallend licht wordt geresorbeerd, en van een andere vloeistof is, om de zelfde vermindering van lichtsterkte te verkrijgen, een dikker laag noodig, dan kunnen wij zeggen, dat de eerste vloeistof sterker resorbeert dan de tweede. We zien hieruit, dat de omgekeerde waarde van de dikte der vloeistoflaag een kriterium is voor het lichtresorbeerend vermogen van doorschijnende stoffen.

Om uit dit kriterium een algemeen bruikbare maat af te leiden, stelden BUNSEN en ROSCOE bij hunne metingen de fractie, waartoe zij de lichtsterkte bij het doorgaan door doorschijnende stoffen verzwakten, vast op  $\frac{1}{10}$ . De omgekeerde waarde van de dikte der vloeistoflaag, die de oorspronkelijke lichtsterke tot op  $1/10$  verminderde, was hun maat voor het resorbeerend vermogen. Zij noemde die grootheid extinctie-coëfficient ( $\epsilon$ ). Deze extinctie-coëfficient laat zich gemakkelijk bepalen. Men zou dat kunnen doen, door een vloeistoflaag te zoeken van die dikte, dat de lichtsterkte juist tot op  $1/10$  werd gereduceerd; de omgekeerde waarde van die dikte zou dan de extinctie-coëfficient zijn. Deze methode zou in de praktijk zeer lastig worden; men heeft haar echter niet noodig, omdat men den extinctie-coëfficient zeer gemakkelijk kan berekenen, als men slechts

weet, tot welke waarde de lichtsterkte wordt gereduceerd, als de lichtstraal door een vloeistoflaag van willekeurige, doch bekende dikte gaat. Die berekening geschiedt als volgt:

Wij vonden boven (1):

$$I_1 = \frac{I}{n^m}$$

$$n^m = \frac{I}{I_1}$$

$$m \log n = -\log I_1$$

$$\log n = \frac{-\log I_1}{m} \quad \dots \dots \dots \quad (2)$$

Wanneer wij nu op grond van de definitie  $e = \frac{I}{m}$  stellen

$$\text{als } I_1 = \frac{I}{10}, \text{ dan wordt} \quad \log n = \frac{-\log \frac{I}{10}}{\frac{I}{e}}$$

$$\frac{I}{e} \log n = -\log \frac{I}{10} = 1$$

$$e = \log n.$$

Substitueeren wij  $\log n = e$  in de vergelijking (2), dan vinden we

$$e = \frac{-\log I_1}{m},$$

of in woorden: wij vinden den extinctie-coëfficient van een vloeistof, als wij de overblijvende lichtsterkte delen door de dikte der vloeistoflaag.

Is de dikte der vloeistoflaag gelijk aan de dikte-eenheid, dan wordt  $e = -\log I_1$ .

Aangezien de licht-resorptie afhankelijk is van het aantal aanwezige licht-resorbeerende moleculen, hetwelk evenredig is met de concentratie der vloeistof, mogen wij verwachten, dat de overblijvende lichtsterkte even groot zal zijn, wanneer men het licht laat gaan door een vloeistoflaag van de dikte  $m$  en de concentratie  $c$ , als wanneer het gaat door een laag

van  $p$  maal grotere concentratie en  $p$  maal kleinere **dikte**. Het proefoudervindelijk onderzoek bevestigt dit;  $c$  is dus **omgekeerd evenredig** met  $m$ , of  $c: c^1 = m^1: m$ .

Maar uit de vergelijking  $e = \frac{-\log I_1}{m}$  volgt, dat ook  $e$  **omgekeerd evenredig** is met  $m$ , dus dat  $e: e^1 = m^1: m$ . Wij hebben derhalve  $e: e^1 = c: c^1$  of  $\frac{e}{c} = \frac{e^1}{c^1}$ , of in woorden; de **verhouding** van de concentratie eener oplossing tot den bijbehorenden **extinctie-coëfficient** is voor iedere stof een **constante**. Die constante noemt men de **absorptieverhouding** der stof. (A.). Kent men de absorptieverhouding van eene stof en bepaalt men van eene oplossing dier stof van onbekend gehalte  $c$  den **extinctiecoëfficient**  $e$ , dan heeft men

$$\frac{c}{e} = A$$

$$c = Ae,$$

zoodat men in de bepaling van den **extinctiecoëfficient** eene methode heeft tot quantitatieve bepaling van de concentratie van oplossingen.

Voor chroomaluin is b.v. voor een bepaald gedeelte van het spectrum  $A = 0.05515$ . Bepalen wij nu van eene oplossing van chroomaluin van onbekende sterkte den **extinctiecoëfficient**, en vinden wij daarvoor b.v.  $e = 1.3$ , dan berekenen wij de onbekende  $c$  uit

$$c = Ae = 0.05515 \times 1.3 = 0.0716915,$$

d. w. z., dat in de gebruikte oplossing per  $cM^3$ . 0.0716915 gram chroomaluin aanwezig is.

Zoo juist werd gezegd, dat de **extinctiecoëfficient** voor chroomaluin voor een bepaald gedeelte van het spectrum 0.05515 is. Dit verdient eenige nadere toelichting. Een oplossing van chroomaluin heeft nl. met de meeste gekleurde oplossingen de eigenschap gemeen, dat de absorptie niet in alle deelen van het spectrum even sterk is. Roode oplossingen resorbeeren in 't algemeen het minst rood, groene het minst

groen enz. De extinctiecoëfficient en daarmee de absorptieverhouding zijn dus voor de verschillende delen van het spectrum verschillend. Men gebruikt voor de bepaling van extinctiecoëfficiënten op theoretische gronden bij voorkeur die delen van het spectrum, waarin de sterkste absorptie plaats heeft, en zoo geldt dan ook het cijfer 0.05515 voor chroomaluin alleen voor dat gedeelte van het spectrum, waarvoor dit het geval is, en dat in dit speciale geval gelegen is tusschen de Fraunhofersche strepen D en E.

Uit het vorenstaande zal het duidelijk zijn, dat ter bepaling van den extinctiecoëfficient noodig is het meten van de lichtsterkte, die overblijft, nadat een lichtstraal door een vloeistoflaag van bekende dikte is gegaan. De vloeistoflaag van bekende dikte wordt zeer eenvoudig verkregen door het vullen van een bakje met evenwijdige glazen wanden, en daarin een glazen parallelepipedum (blok) te plaatsen van bekende dikte (zgn. bakje van Schulz). Als lichtbron dient een petroleumlamp. De onderste lichtstralen, die door het bakje dringen, gaan door het glazen blok, de bovenste gaan er overheen. Die onderste stralen gaan derhalve door geen ander resorbeerend medium dan de dunne laag vloeistof, die zich tusschen het parallelepipedum en de wanden van het bakje bevindt.

De bovenste lichtstralen gaan door een laag lichtresorberende vloeistof, die juist de dikte van het parallelepipedum dikker is dan het vloeistoflaagje, waardoor de onderste stralen heen dringen. Daar het parallelepipedum zelf, dat van zeer helder flintglas is gemaakt, geen meetbare hoeveelheid licht absorbeert, is het verschil in lichtsterkte tusschen den bovensten en den ondersten uitstredenden stralenbundel het gevolg van het gaan van den bovensten bundel door een vloeistoflaag van bekende dikte (de dikte van het parallelepipedum).

Beide lichtbundels grenzen natuurlijk onmiddellijk aan elkaar.

De verhouding van de sterke dezer twee lichtbundels wordt nu gemeten in den spectrophotometer van VIERORDT. Dit

toestel bestaat uit een gewonen spectroscoop, met dit verschil alleen, dat het, in plaats van één spleet, twee spleten heeft, die onmiddellijk boven elkaar en in elkaars verlengde gelegen zijn, en die onafhankelijk van elkaar kunnen worden verwijd of vernauwd. De wijdte van iedere spleet kan worden afgelezen tot op 0.002 m M. nauwkeurig.

Men plaatst nu het bakje van Schulz zoo voor het apparaat, dat de scheidingslijn der beide verticaal staande spleten ligt in het zelfde horizontale vlak als de bovenvlakte van het in het bakje geplaatste glasblok. Dan gaat dus door de onderste spleet alleen licht, dat door het parallelepipedum en door een zeer dun vloeistoflaagje is gegaan, door de bovenste alleen licht, dat door een vloeistoflaag is gegaan, die de dikte van het benedenste vloeistoflaagje met de dikte van het glasblok overtreft. Deze lichtbundels grenzen aan elkaar; beide worden ontleed door hetzelfde prisma, zoodat men twee onmiddellijk aan elkaar grenzende, in ieder deel van het spectrum gemakkelijk vergelijkbare spectra verkrijgt. Deze worden door een kijker waargenomen.

Vult men nu het bakje met gefilterd water, dat in zoodenne laag niet noemenswaard absorbeert, dan zijn, als de breedte der spleten dezelfde is, beide spectra even helder. Vult men evenwel het bakje met een vloeistof, die wel licht absorbeert, dan is bij gelijke spleetwijdte het spectrum van den ondersten lichtbundel helderder dan dat van den bovenste. Men kan nu de lichtsterkte van eerstgenoemd spectrum temperen, door de onderste spleet te vernauwen. Doet men dit in die mate, dat beide spectra even helder worden, dan treedt door de onderste spleet evenveel licht als door de bovenste.

Nu is de lichtsterkte evenredig aan de wijdte der spleet. Moet dus de onderste spleet b.v. half zoo wijd zijn als de bovenste, om beide spectra even helder te doen zijn, dan zal bij gelijke spleetbreedte de lichtsterkte van den door het parallelepipedum geganen lichtbundel twee maal zoo groot zijn als die van het licht dat door de vloeistoflaag is heen gegaan.

Men ziet dus, dat men door de spleetbreedten zoodanig te regelen dat de beide spectra even helder zijn, in de verhouding dier spleetbreedten de verhouding vindt van de lichtsterkte, die overblijft als het licht door een laag vloeistof van de dikte van het parallelepipedum is gegaan tot de lichtsterkte zonder het passeren van die vloeistoflaag. Noemen we die verhouding  $I_1$  en de dikte van het parallelepipedum  $m$ , dan wordt, gelijk boven is aangetoond,  $e = \frac{-\log I_1}{m}$ .

De bepaling van  $e$  geschiedt nu eenvoudig zoo, dat men een bakje met een glasblok van bekende dikte vult met de te onderzoeken vloeistof, dit op de aangegeven wijze voor de spleten plaatst, en dan de breedte van een der spleten zoo danig verandert, dat de beide in den kijker waargenomen gedeelten van het spectrum even helder zijn. Men deelt dan de breedte van de onderste spleet door die van de bovenste, zoekt van dit quotient den logarithmus met tegengesteld teken, en deelt door de dikte van het parallelepipedum. Ter verduidelijking de volgende (gefingeerde) voorbeelden:

Een bakje, waarin een glasblok van  $\frac{1}{2}$  c M. dik, werd gevuld met eene oplossing van chroomaluin. De bovenste spleet werd 0.2 mM. breed gemaakt. De kijker werd ingesteld op het reeds genoemde gedeelte van het spectrum tusschen D en E. Daarna werd de onderste spleet zoodanig vernauwd, dat de spectraalbeelden van beide spleten even helder werden gezien. De breedte der onderste spleet was toen 0.0448 mM.  
 $\frac{0.0448}{0.2} = 0.224$ .

$$-\log 0.224 = 0.64976.$$

$\frac{-\log 0.224}{\frac{1}{2}} = 1,29952$ . De extinctiecoëfficient was dus

in dit geval = 1.29952. Daar, gelijk vroeger is medegedeeld, de absorptieverhouding van chroomaluin voor het gebruikte deel van het spectrum = 0.05515 is, wordt dus voor de

concentratie der gebruikte oplossing gevonden  $0.05515 \times 1.29952 = 0.0717$ , d.w.z., dat er per cM<sup>3</sup>. 0.0717 gram chroomaluin in oplossing waren.

Met de zelfde oplossing werd een ander bakje gevuld, waarvan het glasblok 1 cM. dik was. Hierbij bleek bij gelijke lichtsterkte de verhouding der spleetbreedten 0.050 te zijn.

$$-\log 0.050 = 1.30103. \quad \frac{-\log 0.050}{1} = 1.30103. \quad \text{De ext-}$$

tinctiecoëfficient wordt hier dus 1.30103, dat is met zeer voldoende nauwkeurigheid hetzelfde als de in de eerste waarneming gevonden waarde. De concentratie wordt volgens de tweede waarneming  $0.05515 \times 1.30103 = 0.0718$ .

Nu verdunden wij de gebruikte oplossing met dezelfde hoeveelheid water en vulden daarmee een bakje met een parallellepipedum van 2 cM. dik. Hierbij was bij even sterk verlichte beelden de verhouding der lichtsterkten dezelfde als in de tweede waarneming, nl. = 0.050, wat te verwachten was, omdat de invloed van de verdunning der vloeistof juist wordt opgeheven door het dikker worden der vloeistoflaag.  $-\log 0.050 = 1.30103$ . De extinctiecoëfficient wordt dus  $\frac{1.30103}{2} = 0.65052$

en de concentratie  $0.05515 \times 0.65052 = 0.0359$ , dat is, zoals te verwachten was, juist de helft van 0.0718, de concentratie bij de vorige waarneming.

De nauwkeurigheid der methode is niet zeer groot, doch voor ons doel voldoende.

In de eerste plaats verschilt zij naar het gedeelte van het spectrum, waarin men onderzoekt. Het oog is nl. veel gevoeliger voor verschillen in lichtsterkte van blauw of groen, dan van rood of oranje. In zooverre is de spectrophotometrie voor bepalingen van urobiline zeer geschikt, aangezien bij deze stof de sterkste resorptie juist in het blauw plaats heeft, zoodat men voor het onderzoek juist die streek gebruikt, waarvoor het oog het gevoeligst is.

Verder wisselt de nauwkeurigheid met de lichtsterkte van het beeld. Kleine verschillen in helderheid worden veel gemakkelijker waargenomen bij betrekkelijk zwakke, dan bij groote lichtsterkte. Om te groote helderheid der beelden te vermijden, kan daarom voor het oculair een schijfje rookglas geplaatst worden.

De nauwkeurigste waarnemingen werden verkregen bij spleetverhoudingen van 0.1 tot 0.3; bij alle waarnemingen werd de breedte der bovenste spleet constant 0.2 mM. te gehouden.

Rekening houdende met deze factoren, deden wij bij iedere bepaling minstens 10 waarnemingen, en namen daarvan het gemiddelde. Soms werd de waarneming daarna herhaald met eene andere concentratie of met dikkere of dunne glasblokken en zoodoende de eerste observatie gecontroleerd.

Een paar voorbeelden ter toelichting.

Een alcoholische oplossing van urobiline werd onderzocht in een vloeistoflaag van 2 cM. dik. De verhouding der spleetbreedten bij gelijke lichtsterkte op een bepaalde plaats tusschen b en F was daarbij in tien waarnemingen achtereenvolgens 0.07, 0.06, 0.06, 0.08, 0.08, 0.08, 0.08, 0.08, 0.08, 0.08. Hieruit volgt een gemiddelde van 0.075, met een waarschijnlijke fout van 0.003<sup>1)</sup>. Dat wil dus zeggen, dat met 50 % kans de juiste waarde ligt tusschen 0.075 + 0.003 en 0.075 - 0.003, of 0.078 en 0.072, en dat er 99.9 % kans is, dat de juiste waarde ligt tusschen 0.075 + 5 × 0.003 en 0.075 - 5 × 0.003, of 0.09 en 0.06. De hierbij behorende extinctiecoëfficiënten zijn  $\frac{-\log 0.078}{2} = 0.55395$ ,  $\frac{-\log 0.072}{2} = 0.57133$ ;  $\frac{-\log 0.09}{2} = 0.52288$ ;  $-\log \frac{0.06}{2} = 0.61092$ . We kunnen dus met een waarschijnlijkheid van 50 % zeggen, dat de extinctiecoëfficient in dit geval ligt

1) Bij de berekening der waarschijnlijke fouten is de factor 0.6745 niet in rekening gebracht.

tusschen 0.55 en 0.57, met 99.9 % kans, dat hij ligt tusschen 0.52 en 0.61.

Nu werd de zelfde vloeistof onderzocht met een glasblok van 1 cM. dik. De aflezingen waren toen 0.28, 0.27, 0.28, 0.28, 0.28, 0.28, 0.28, 0.28, 0.27; gemiddeld 0.278 met een waarschijnlijke fout van 0.001. Hieruit volgt, dat met 50 % kans de extinctiecoëfficient ligt tusschen 0.55440 en 0.55753, 99.9 % kans, dat hij ligt tusschen 0.56384 en 0.54822. Zooals men ziet, is de laatste waarneming nauwkeuriger dan de eerste, zoodat de grenzen dichter bij elkaar liggen. De mate van nauwkeurigheid, die bij deze observatie verkregen werd, is uitzondering; in den regel is zij minder groot.

Wij zien dus, dat bij de bijzonder nauwkeurige tweede waarneming met bijna absolute zekerheid kan worden gezegd, dat  $e$  hier ligt tusschen 0.54 en 0.56; de eerste, minder nauwkeurige levert als grenzen 0.52 en 0.61.

Een andere oplossing van urobiline was zoo geconcentreerd, dat zij moest worden onderzocht in eene laag van  $1/2$  cM. dikte. Daarbij werden afgelezen: 0.13, 0.15, 0.14, 0.12, 0.14, 0.12, 0.14, 0.13, 0.12, 0.14; gemiddeld 0.133, waarschijnlijke fout van het gemiddelde 0.003. De extinctiecoëfficient blijkt, hieruit berekend, met 50 % kans te liggen tusschen 1.73294 en 1.77212 en niet 99.9 % kans tusschen 1.65948 en 1.85624.

De zelfde oplossing werd met eene even groote hoeveelheid alcohol verdunt. Er werd afgelezen 0.38, 0.37, 0.37, 0.38, 0.36, 0.38, 0.39, 0.38, 0.36, 0.39; gemiddeld 0.376 met een waarschijnlijke fout 0.003. Hieruit volgt met 50 % kans, dat de extinctiecoëfficient ligt tusschen 1.69320 en 1.68548 en met 99.9 % kans tusschen 1.77700 en 1.63132.

Het is natuurlijk niet noodig, eene zekerheid van 999 op 1000 te eischen. Omgekeerd is een kans van 50 % wel wat gering. Ik heb op grond van een aantal waarnemingen aangenomen, dat in 't algemeen het gemiddelde van tien observaties leidt tot de berekening van een extinctiecoëfficient, die

tot in de eerste decimaal betrouwbaar of hoogstens 0.1 fout is. In de eerste twee waarnemingen werd dus als extinctie-coëfficient aangenomen 0.5, in het tweede stel 1.7.

Deze nauwkeurigheid is niet zoo groot, als wel door andere waarnemers is verkregen. VIERORDT <sup>1)</sup> bv. leidt uit een reeks van 15 observaties een extinctiecoëfficient af, die, als hij op de zelfde wijze als hierboven was berekend en dezelfde eisch van nauwkeurigheid gesteld werd, tot in de tweede decimaal betrouwbaar zou zijn. De door mij verkregen resultaten zijn echter voldoende nauwkeurig, om bruikbare waarnemingen te krijgen. Zij staan in dit opzicht op eene lijn met die van GERHARDT <sup>2)</sup>.

Na het principe en den graad van nauwkeurigheid der methode uiteengezet te hebben, kan thans worden overgegaan tot de bespreking van de wijze, waarop de bepaling der urobiline geschiedde. Ieder onderzoek bestond uit twee gedeelten, nl. 1<sup>o</sup> de isoleering der urobiline uit de urine, en 2<sup>o</sup> de spectrophotometrische bepaling van de geisoleerde urobiline.

Voor de afscheiding werd steeds zooveel mogelijk de hoeveelheid urine van 24 uur vereenigd, behalve op den dag van binnengang, waarop de urine werd verzameld van af de opname tot den volgenden ochtend 6 uur. Ik had bij dezen schijnbaar hoogst eenvoudigen maatregel zeer veel last van de vergeetachtigheid of onverschilligheid der patienten, die dikwijls, vooral bij defaecatie, verzuimden, hun urine in de daarvoor bestemde flesch te lozen, zoodat niet zelden een deel der urine verloren ging. Ik heb dan het urobiline toch bepaald; wel kon dan niet het quantum per 24 uur worden berekend, maar een maatstaf voor de concentratie kon er toch uit worden afgeleid.

<sup>1)</sup> K. VIERORDT, Anwendung des Spectralapparates zur Photometrie der Absorptionsspectren und zur quantitativen chemischen Analyse. 1873. S. 41.

<sup>2)</sup> D. GERHARDT. Ueber Hydrobilirubin und seine Beziehungen zum Ikterus. Diss. Berlin 1889. S. 16.

Reeds door VIERORDT <sup>1)</sup> werd bewezen, dat in de urine meer dan één kleurstof aanwezig is. Dientengevolge krijgt men geen bruikbare resultaten door rechtstreeksch onderzoek der urine; het is de noodig, de urobiline daaruit af te zonderen.

Van de verzamelde hoeveelheid urine werd 100 cM<sup>8</sup>. genomen, en daaruit de urobiline afgescheiden volgens de methode van MÉHU <sup>2)</sup>. Zij werd daartoe aangezuurd met verduld zwavelzuur, waarna er 80 gram gekristalliseerde sulfas ammonicus aan werd toegevoegd, waardoor de urobiline wordt neergeslagen. Daar dit neerslaan slechts langzaam geschiedt, bleef het mengsel 24 uur staan, gedurende welken tijd het nu en dan werd omgeroerd. Daarna werd gefiltreerd; het filtraat, waarin zich geen urobiline meer bevond, was bijna altijd licht geel van kleur; dikwijs overtuigde ik mij er door spectroskopisch onderzoek in 4 cM. dikke laag van, dat het werkelijk geen urobiline meer bevatte.

Het filter, waarop zich behalve het neergeslagen urobiline ook nog enkele kristallen van sulfas ammonicus bevonden, werd daarna bij eene temperatuur van 40 à 45° C. gedroogd en vervolgens in een stopfleschje gedaan, waarin het werd overgoten met 33<sup>1/3</sup> cM<sup>8</sup>. alcohol. Hiermee bleef het, onder herhaald omschudden, 24 uur in aanraking. Daarna werd de alcohol, waarin alle urobiline was opgelost, afgefiltreerd en spectrophotometrisch onderzocht.

Hiertoe werd een bakje met een paralelepipedum van 1/2, 1 of 2 cM. dik er mee gevuld, waarbij er zooveel mogelijk naar gestreefd werd, dat de dikte der vloeistoflaag zoodanig was, dat de overblijvende lichtsterkte een waarde van 0.1—0.3 had, omdat in dien interval de nauwkeurigheid der bepalingen

1) K. VIERORDT. Die quantitative Spectralanalyse in ihrer Anwendung auf Physiologie, Physik, Chemie und Technologie, 1876. S. 50.

2) MÉHU, Journal de pharmacie et de chimie, 1878. Zie ook: A. VIGLEZIO. Sulla patogenesi dell' urobilinuria. Lo Sperimentale. Anno XLV, Memorie originali, 1891, p. 225.

was gebleken het grootst te zijn. Niet zelden was daarvoor zelfs bij gebruik van een prisma van  $1/2$  cM. de oplossing te geconcentreerd. Zij werd dan zooveel noodig met alcohol verdund.

Gedurende het geheele onderzoek bleef de kijker van het apparaat ingesteld op één bepaalde plaats van het spectrum tusschen b en F, in onzen toestel aangeduid door het getal 16.42 van de schaalverdeeling. Dit punt kwam niet geheel overeen met het punt van grootste absorptie. Dit lag iets meer naar den violetten kant van het spectrum. Ik koos echter dit punt, omdat juist daar mijn oog het gevoeligst was voor verschillen in lichtsterkte. Rechts en links daarvan viel het mij moeielijker, kleine verschillen in helderheid waar te nemen, wat blijkbaar hieraan ligt, dat mijn oog het grootste onderscheidingsvermogen bezit voor die tint van blauw, die op de aangegeven plaats van het spectrum wordt gevonden.

De bovenste spleet werd altijd op 0.2 m.M. breedte gehouden, de onderste veranderd tot de lichtsterkte gelijk was. Ik nam met opzet de bovenste spleet vrij nauw, omdat de aangenomen regel, dat de lichtsterkte evenredig is aan de breedte der spleet, niet volkomen opgaat bij wijde spleten.

Om uit den bepaalden extinctiecoëfficient den graad van concentratie af te leiden, moet men de absorptieverhouding kennen. Deze is door VIERORDT <sup>1)</sup> bepaald voor alle deelen van het spectrum. Voor het gedeelte van het spectrum, dat wij voor het onderzoek gebruikten, is volgens VIERORDT die verhouding  $A = 0.0001492$ . Om de hoeveelheid urobiline per kubieken centimeter urine, uitgedrukt in grammen, te berekenen, zouden we dus slechts den met den spectrophotometer bepaalden extinctiecoëfficient met 0.0001492 hebben te vermenigvuldigen. Wij hebben dit echter bij onze waarnemingen niet gedaan, en dat om twee redenen. Vooreerst was 't ons niet te doen

<sup>1)</sup> K. VIERORDT, Das Absorptionsspectrum des Hydrobilirubin. Zeitschr. für Biologie. Bd. 9, 1873. S. 161.

om de absolute hoeveelheden urobiline, maar om de verhouding der hoeveelheden bij gezonde mensen en bij malaria lijders onder verschillende omstandigheden, welke verhouding door de extinctiecoëfficienten zelf even goed wordt uitgedrukt als door het product van die coëfficienten met de constante absorptieverhouding, zoodat we ons talrijke overbodige vermenigvuldigingen hebben gespaard.

In de tweede plaats zijn die berekeningen niet uitgevoerd, omdat wij redenen meenen te hebben om de door VIERORDT gevonden cijfers niet zonder meer op de door ons bepaalde urobiline te mogen toepassen, zoodat wij aan de opgave der absolute hoeveelheden toch geene zeer groote beteekenis zouden toekennen.

Wij gebruiken dus den extinctiecoëfficient zelf als relatieve maat van het gehalte aan urobiline in 100 cM<sup>3</sup>. urine.

Wij bepaalden dus eenvoudig  $e$ , en vonden daardoor een concentratieverhouding. Door vermenigvuldiging van  $e$  met de hoeveelheid urine per 24 uur (uitgedrukt in eenheden van 100 cM<sup>3</sup>) vonden wij een verhoudingswaarde voor de hoeveelheid per 24 uur, die wij in het volgende als dagquantiteitsverhouding ( $q$ ) zullen aanduiden.

Ten einde een oordeel te kunnen vellen over de hoeveelheid urobiline, die bij normale personen wordt uitgescheiden, werd deze bij een aantal gezonde individuen bepaald.

De eerste waarneming diende, om uit te maken, of de uitscheiding der urobiline afhankelijk is van den tijd van den dag. Daartoe werden de verschillende gedeponeerde urinequanta afzonderlijk opgevangen en van ieder het urobilinegehalte bepaald.

Daarbij werd gevonden (*Waarneming 1*):

		Quant urine (Q.)	hoeveelk verh. (q.)
11/12	6 uur voorm.	320Cc. $e = 0.4$	
15/12	idem	240Cc. $e = 0.4$	
15/12	2 uur nam.	260Cc. $e = 0.5$	
15/12	11 <sup>1/2</sup> "	220Cc. $e = 0.3$	720 Cc. 2.9

			Quart. urine (Q.)	hoeveelh. verh. (g.)
6/12	6	uur voorn.	310Cc. $e = 0.4$	
6/12	2	„ nam.	230Cc. $e = 0.4$	840Cc. 3.4
6/12	5	„ „	300Cc. $e = 0.4$	
7/12	2 <sup>1/2</sup>	„ voorn.	260Cc. $e = 0.6$	
7/12	7	„ „	130Cc. $e = 0.6$	
7/12	2	„ nam.	200Cc. $e = 0.7$	880 „ 5.3
7/12	11 <sup>1/2</sup>	„ „	290Cc. $e = 0.6$	
8/12	6 <sup>1/2</sup>	„ voorn.	220Cc. $e = 0.6$	
8/12	2	„ nam.	210Cc. $e = 0.5$	830 „ 3.6
8/12	8 <sup>1/2</sup>	„ „	400Cc. $e = 0.3$	
9/12	12 <sup>3/4</sup>	„ voorn.	560Cc. $e = 0.1$	
9/12	6	„ „	350Cc. $e = 0.2$	
9/12	2	„ nam.	320Cc. $e = 0.4$	1810 2.3
9/12	6 <sup>1/2</sup>	„ „	380Cc. $e = 0.2$	
9/12	10	„ „	200Cc. $e = 0.2$	
20/12	7	„ voorn.	260Cc. $e = 0.4$	

Bij deze persoon, een volwassen gezond Europeaan van 41 jaar, wisselde dus de extincie-coëfficient van 0.1 tot 0.7, de hoeveelheidsverhouding van 2.3 tot 5.3. Een bepaalde invloed van den tijd van den dag kan er niet uit worden afgeleid. Eigenaardig is het, dat de belangrijke stijging van het gehalte in het verloop van 17/12 plaats had nadat des avonds te voren twee glazen bier en twee glaasjes cognac waren gebruikt, terwijl voor dien tijd geen alcoholica waren genomen. Ten einde na te gaan, of wellicht het gebruik van alcohol steeds vermeerdering van het urobiline-gehalte ten gevolge heeft, werd in den avond van 18/12 1/2 flesch bourgogne en 1 glaasje cognac genomen. Hierop volgden juist zeer lage cijfers van urobilinegehalte.

't Is dus de vraag, waaraan de vermeerdering op 15/12 moet worden toegeschreven. Deze invloed is nog niet nader onderzocht; er wordt hier alleen volledigheidshalve even op gewezen.

## Waarn. 2.

Een gezond Europeaan van 33 jaar vertoonde in het verloop van eenige dagen de volgende urobiline-cijfers.

		Q.	g.
21/12	n°. 1. 500Cc. $e = 0.6$	880	5.3
	n°. 2. 380Cc. $e = 0.6$		
22/12	n°. 1. 300Cc. $e = 0.5$	1260	6.3
22/12	n°. 2. 470Cc. $e = 0.5$		
22/12	n°. 3. 490Cc. $e = 0.5$		
23/12	n°. 1. 210Cc. $e = 0.4$		
30/12	n°. 1. 500Cc. $e = 0.6$	990Cc.	5
	n°. 2. 490Cc. $e = 0.4$		
31/12	n°. 1. 480Cc. $e = 0.8$	1440	8.1
	n°. 2. 500Cc. $e = 0.5$		
	n°. 3. 460Cc. $e = 0.4$		

Hier wisselt dus het gehalte tusschen 0.4 en 0.8; 's ochtends werden de grootste cijfers gevonden. De hoeveelhedenverhouding varieert van 5 tot 8.1.

Voor de contrôle der methode zijn hieronder de absolute hoeveelheden der per 24 uur uitgescheiden hoeveelheden urobiline berekend. Wij hebben daartoe de extinctiecoëfficiënten vermenigvuldigd met de absorptieverhouding, en het verkregen product met de bijbehorende quantiteiten urine. De absorptieverhouding, die, gelijk boven is opgegeven, voor onze onderzoeken volgens VIERORDT 0.0001492 is, werd daarbij eenvoudigheidshalve op 0.00015 gesteld, wat de berekening vereenvoudigt en geen verschil van beteekenis geeft.

De gevonden waarden werden van elk etmaal bijeengegeteld. Wij vonden hierbij: Waarn. 1. 11/12 0.044, 16/12 0.050; 17/12 0.122; 18/12 0.054; 19/12 0.056, alles in grammen.

Waarn. 2. 21/12 0.079; 22/12 0.095, 30/12 0.074, 31/12 0.122; alles in grammen.

Deze cijfers wisselen derhalve van 0.044 tot 0.122 gram per 24 uur. Deze waarden komen voldoende overeen met

die van G. HOPPE-SEYLER <sup>1)</sup> die in een aantal bepalingen getallen vond, die wisselden tusschen 0.08 en 0.14.

*Waarn. 3.* Van 7 gezonde, Europeesche ziekenoppassers werd in de morgen-urine het urobilinegehalte bepaald. Daarbij werd gevonden:

- a.  $e = 0.4$
- b.  $e = 0.4$
- c.  $e = 0.7$
- d.  $e = 0.3$
- e.  $e = 0.4$
- f.  $e = 0.5$
- g.  $e = 0.6$

Wij vonden dus bij 38 observaties bij 9 verschillende personen den extinctie-coëfficient wisselen tusschen 0.1 en 0.8.

---

Thans overgaande tot de bespreking van het urobilinegehalte bij malarialijders zij aangetekend, dat de gedane waarnemingen betrekking hebben op 23 patienten. Op een paar na waren allen recidivisten; tot mijn spijt was ik niet in de gelegenheid, mijn onderzoek uit te strekken tot lijders, die hun eersten aanval hadden.

Bij tien der lijders werden de parasieten der tropica gevonden, bij tien die der tertiana, bij twee die der quartana, terwijl één gemengde infectie met tertiana en tropica had.

Hieronder volgt een overzicht van wat bij deze lijders werd waargenomen. Voor het gemakkelijk overzicht zijn van allen temperatuurcurven gereproduceerd, waarop tevens de op het urobilinegehalte betrekking hebbende cijfers zijn aangegeven.

*Waarn. 4. Curve no. 1. Eur. mil. Tertiana duplex.*

---

1) VIRCHOW's Archiv, Bd. 124, S. 30.

In dienst ruim  $4\frac{1}{2}$  jaar. Komt van Djambi, waar hij maand was en veel koorts had. Milt pijnlijk, bij diep inspirium palpabel.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e	q	
28.10 vm. 6 — nm. 6.	koorts.	420 Cc.	1.3	5.5	
28-29.10 nm. 6 — vm. 6.	koortsvrij.	800 Cc.	4.3	34.4	
29.10 vm. 6 — nm. 6.	koorts.	360 Cc.	10.—	36.	
29-30.10 nm. 6 — vm. 6.	koortsvrij.	600 Cc.	32.—	19.2	
30.10 vm. 6 — nm. 12.	koorts.	440 Cc.	8.5	37.4	
31.10 nachts 1 — vm. 6.	koortsvrij.	640 Cc.	4.—	25.6	's nachts Gram mur
31.10 vm. 6 — nm. 8.	koorts.	240 Cc.	56.6	135.8	
31.10 nm. 8 — 1.11 vm. 6.	koortsvrij.	650 Cc.	39.—	253.5	idei
1.11 vm. 6 — nm. 6.	"	660 Cc.	31.—	204.6	
1.11 nm. 6 — 2.11 vm. 6.	"	220 Cc.	12.4	27.3	ider
2.11 vm. 6 — 3.11 " 6.	"	1160 Cc.	2.2	25.5	iden
3.11 " 6 — 4.11 " 6.	"	1840 Cc.	1.6	29.4	iden
4.11 " 6 — 5.11 " 6.	temp. iets hooger.	1940 Cc.	1.7	33.	
5.11 " 6 — 6.11 " 6.	koortsvrij.	1640 Cc.	2.5	40.	

Waarn. 5. Curve no. 2. Particulier Indo-Europeaan.  
Tertiana duplex. Koorts sedert een maand. Milt even palpabel.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e	q	
24.10 vm. 6 — nm. 2.	koorts.	1000 Cc.	1.7	17.	
24.10 nm. 2 — 25.10 vm. 6.	koortsvrij.	140 Cc.	3.4	4.8	
25.10 vm. 6 — midd. 12.	koorts.	90 Cc.	9.8	88	6 u. vm. chinine.
25.10 m. 12 — 26.10 vm. 6.	"	480 Cc.	6.8	32.—	
26.10 vm. 6 — 27.10 vm. 6.	koortsvrij.	740 Cc.	3.—	22.2	idem
27.10 " — 28.10 "		niet bepaald			idem
28.10 " — 29.10 "	"	1580 Cc.	1.—	15.8	idem
29.10 " — 30.10 "	"	1440 Cc.	0.9	13.—	idem
30.10 " — 31.10 "	"	1380 Cc.	1.3	17.9	idem
31.10 " — 1.11 "	"	1760 Cc.	0.8	14.	
1.11 " — 2.11 "	koortsvrij.	1700 Cc.	0.9	15.3	
2.11 " — 3.11 "	"	1520 Cc.	0.9	13.7	
3.11 " — 4.11 "	"	1320 Cc.	1.1	14.5	7 uur. vm. mur. chin.
4.11 " — 5.11 "	temp. iets hooger.	1420 Cc.	2.1	29.8	idem
5.11 " — 6.11 "	koortsvrij.	1020 Cc.	0.9	9.2	

Waarn. 6. Curve no. 3. Eur. mil. Tertiana simplex.

Had in Januari al koorts. Werd er mee van Makassar geëvacueerd.

Daarvan van tijd tot tijd koorts. Milt even palpabel.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e	q	
vn. 2 — 12. II vm. 6	koortsvrij.	760 Cc.	1.7	12.9	
„ 6 — 13. II „ 6	koorts.	1460 Cc.	1.2	17.5	13. II 's nachts 2 uur 1 Gr. mur. chin.
„ — 14. II „	lichte koorts.	1240 Cc.	5.8	71.9	idem.
„ — 15. II „	koortsvrij.	880 Cc.	1.5	13.2	idem.
„ — 16. II „	„	1160 Cc.	0.8	9.3	idem.
„ — 17. II „	„	1380 Cc.	0.2	2.7	
„ — 18. II „	„	1340 Cc.	niet bepaald.		
„ — 19. II „	„	1680 Cc.	0.3	5.	
„ — 20. II „	„	1620 Cc.	0.4	6.5	
„ — 21. II „	„	1440 Cc.	0.2	2.9	
„ — 22. II „	„	1600 Cc.	0.2	3.2	vm. 6 uur 1 Gr. mur. chin.
„ — 23. II „	„	1960 Cc.	0.3	5.9	vm. 6 uur 1 Gr. mur. chin.
„ — 24. II „	„	1600 Cc.	0.4	6.4	

Waarn. 7. Curve no. 4. Inl. mil. Tertiana duplex.

Zeer vermagerd, anaemisch individu. Had al lang koorts. Milt palpabel, echter niet zeer sterk vergroot.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e	q	
vn. 12 — 11. II vm. 6	koorts.	1000 Cc.	52	520.	Had waarschijnlijk buiten reeds chinine gebruikt.
vn. 6 — 12. II „ 6	„	700 Cc.	25	175.	vm. 6 uur. 1 Gr. mur. chin.
„ — 13. II „	koortsvrij.	740 Cc.	17	125.8	idem.
„ — 14. II „	„	480 Cc.	3.3	—	idem.
„ — 15. II „	„	840 Cc.	4.5	37.6	idem.
„ — 16. II „	„	1020 Cc.	2.2	22.4	idem.
„ — 17. II „	„	1660 Cc.	0.4	6.6	
„ — 18. II „	„	1360 Cc.	0.4	5.4	
„ — 19. II „	„	860 Cc.	0.6	5.1	

19.II	vm. 6	—	20.II	vm. 6	koortsvrij	1320 Cc.	0.5	6.6		
20.II	"	—	21.II	"	"	1030 Cc.	0.5	5.2		
21.II*	"	—	22.II	"	"	1360 Cc.	1.5	20.4	* vm. 6 u. chin.	
22.II*	"	—	23.II	"	"	1280 Cc.	1.—	12.8	* idei	
23.II	"	—	24.II	"	"	720 Cc.	0.5	3.6		

Waarn. 8. Curve no. 5. Inl. mil. Tertiana simplex.

In dienst 12 $\frac{1}{2}$  jaar. In 1892 beri-beri. In 1890 op Tebing Tinggi acht dagen koorts. In 1902 naar Djambi. Naar hier geëvacueerd wegens koorts (September 1903). 18.9 (op Djambi) milt twee vingerbreed onder ribbenboog te voelen, lever twijfelachtig palpabel. 16.10 Milt twijfelachtig palpabel, lever niet.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e.	q.		
3.II	vm. 6 — 4.II	koortsvrij	560Cc. ?	0.4		
4.II	" — 5.II	koorts	?	0.7		
5.II	" * — 6.II	koortsvrij	900Cc.	0.5	4.5	* vm. 9 u. i chin.
6.II	" * — 7.II	"	900Cc.	0.1	0.9	* vm. 10 u. i
7.II	" * — 8.II	"	900Cc.	0.3	2.7	ic
8.II	" * — 9.II	"	1360Cc.	0.1	1.4	ic
9.II	" — 10.II	"	1520Cc.	0.1	1.5	
10.II	" — 11.II	"	900Cc.	0.1	0.9	
11.II	" — 12.II	"	1740Cc.	spoor	—	
12.II	" * — 13.II	"	1720Cc.	0.05	0.9	* vm. 7 u. i chin.
13.II	" * — 14.II	"	1420Cc.	spoor	—	id
14.II	" — 15.II	"	1340Cc.	spoor	—	
15.II	" — 16.II	"	1320Cc.	spoor	—	
16.II	" — 17.II	"	?	0.1		
17.II	" — 18.II	"	1620Cc.	0.3	4.8	
18.II	" — 19.II	"	780Cc.	spoor	—	
19.II	" * — 20.II	"	1000Cc.	spoor	—	idei
20.II	" * — 21.II	"	?	spoor	—	idei
21.II	" — 22.II	"	700Cc.	spoor	—	
22.II	" — 23.II	"	680Cc.	spoor	—	

Waarn. 9. Curve no. 6. Eur. mil. Tertiana simplex.

9 Maand in Indië. Komt nu van Babakan. In October 1 dag koorts, gebruikte chinine.

Daarna geen koorts meer; 24/II en 26/II weer koorts. Nog geen chinine gebruikt. Milt slaat bij diep insp. onder ribbenboog even aan. Lever niet palpabel.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e.	q.	
12 — 28.11 vm. 6	koorts vrij	600Cc.	0.9	5.4	
m. 6 — 29.11 vm. 6	koorts	1560Cc.	0.9	14.—	
6 — 30.11 „	koorts vrij	?	2.6		* vm. 4 u. 1 gr. mur. chin.
— 1.12 „	koorts	1020Cc.	9.1	92.8	*
— 2.12 „	koorts vrij	1400Cc.	7.5	105—	*
— 3.12 „	„	?	niet bepaald		*
— 4.12 „	„	1380Cc.	2.9	39.2	*
— 5.12 „	„	1200Cc.	1.8	21.6	
— 6.12 „	„	1840Cc.	0.8	14.7	
— 7.12 „	„	1560Cc.	0.7	10.9	* vm. 7 u. 1 gr. mur. chin.
— 8.12 „	„	1800Cc.	0.5	9.—	*
— 9.12 „	„	1420Cc.	0.3	4.3	
— 10.12 „	temp. iets hooger.	1300Cc.	1.4	18.2	
— 11.12 „	koorts vrij	920Cc.	0.5	4.6	*
— 12.12 „	„	740Cc.	0.8	5.9	*
— 13.12 „	„	1060Cc.	0.5	5.3	
— 14.12 „	„	930Cc.	0.6	5.6	

Waarn. 10. Curve no. 7. Eur. mil. Tertiana duplex.

Milt en lever groot.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e.	q.	
m. 12 — 6.12 vm. 6	koorts	720Cc.	6.5	46.8	
m. 6 — 7.12 „	„	1260Cc.	19.7	248.—	* vm. 8 u. 1 gr. mur. chin.
— 8.12 „	„	820Cc.	9.2	75.4	** nm. 4 u. 1 gr. mur. chin.
— 9.12 „	koorts vrij	1080Cc.	6.6	71.3	* vm. 8 u. 1 gr. mur. chin.
— 10.12 „	„	?	1.5	—	*
— 11.12 „	„	840Cc.	0.6	5	*
— 12.12 „	„	700Cc.	0.3	2.1	idem

Waarn. 11. Curve no. 8. Inl. mil. Tertiana duplex.

In 1901 koorts te Kwala Simpang. In 1902 niet. Hier nu voor de tweede maal koorts. Milt bij inspirium even onder den ribbenboog uitkomend, lever niet.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e	q	
29.9 vm. 10 — 30.9 vm. 8.	koorts.	860 Cc.	1.7	14.6	
30.9 " 8 — 1.10 " 8.	"	1080 Cc.		mislukt.	
1.10 " 8† — 1.10 " 12.	koortsvrij.	170 Cc.	7.1	12.—	† vm. 8 u. mur. chin.
1.10 " 12 — 2.10 " 6.	"	460 Cc.	6.4	29.4	
2.10 " 6† — 3.10 " 6.	"	1000 Cc.	5.4	54.—	† midd. 1. mur. chin.
3.10 " † — 4.10 "	"	900 Cc.	2.1	18.9	† idem
4.10 " † — 5.10 "	"	800 Cc.	1.1	8.8	† idem
5.10 " — 6.10 "	"	1000 Cc.	0.9	9	
6.10 " — 7.10 "	"	1460 Cc.	0.5	7.3	
7.10 " — 8.10 "	"	1150 Cc.	0.2	2.3	
8.10 " — 9.10 "	"	1620 Cc.	0.2	3.2	
9.10 " — 10.10 "	"	1040 Cc.	0.2	2.1	
10.10 " † — 11.10 "	"	1560 Cc.	0.2	3.1	† vm. 8 u. mur. chinin
11.10 " † — 12.10 "	"	1760 Cc.	0.2	3.5	† idem
12.10 " — 13.10 "	"	1380 Cc.	0.1	1.4	
13.10 " — 14.10 "	"	1230 Cc.	0.1	1.2	
14.10 " — 15.10 "	"	1460 Cc.	0.2	2.9	
15.10 " — 16.10 "	"			niet bepaald.	
16.10 " — 17.10 "	"		0.3		
17.10 " † — 18.10 "	"	1460 Cc.	0.2	2.9	† vm. 8 u. mur. chinin
18.10 " † — 19.10 "	"	1340 Cc.	0.4	5.3	† idem
19.10 " — 20.10 "	"	900 Cc.	0.4	3.8	
20.10 " — 21.10 "	"	850 Cc.	0.1	0.9	

Waarn. 12. Curve no. 9. Eur. mil. Tertiana duplex.

7 maand in 't Djambische. Doorloopend koorts gehad. Milt  
3 vingerbreed onder den ribbenboog uitkomend, hard, pijnlijk  
bij druk. Lever gevoelig bij palpatie; rand niet te voelen.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e	q	
26.9 m. 12 — 27.9 vm. 2.	koorts.	270 Cc.	0.4	1.1	
27.9 vm. 2† — " 6.	"	210 Cc.	1.2	2.5	† 2 u. vm. 1. mur. chinin
27.9 " 6 — 28.9 " 6.	"	540 Cc.	0.8	4.3	
28.9 " † — 29.9 " "	koortsvrij.	480 Cc.	0.7	3.4	† 4 u. idem
29.9 " † — 30.9 "	"	740 Cc.	0.5	3.7	† id. id.
30.9 " † — 1.10 "	"	1080 Cc.		mislukt.	† id. id.
1.10 " † — 2.10 "	"	880 Cc.	0.4	3.5	† id. id.

m.6—	3.10	vm. 6	koortsvrij.	1080Cc.	0.4	4.3	
" —	4.10	"	"	960Cc.	0.2	1.9	
" —	5.10	"	"	1160Cc.	0.1	1.2	
" —	6.10	"	"	1320Cc.	0.6	7.9	vm. 8 u. 1. Gr. ch.
" —	7.10	"	"	1040Cc.	0.3	3.1	id. id.
" —	8.10	"	"	850Cc.	0.3	2.5	

Waarn. 13. Curve no. 10. Inl. mil. Tertiana duplex. Beri-beri.  
Milt palpabel.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e	q	
m.6— 17.10	vm. 6	koorts.	niet te bepalen.	3.	Is spontaan koorts- vrij geworden.
" — 18.10	"	koortsvrij.	"	1.9	Heeft geen chinine gebruikt.
" — 19.10	"	"	"	0.5	
" — 20.10	"	"	"	niet bepaald.	
" — 21.10	"	"	"	0.2	
" — 22.10	"	"	"	0.3	
" — 23.10	"	"	"	0.2	
" — 24.10	"	"	"	0.4	
" — 25.10	"	"	"	0.4	
" — 26.10	"	"	"	0.3	
" — 27.10	"	"	"	0.2	

Waarn. 14. Curve no. 11. Eur. mil. Tropica.

Eén maand in Indië. Had bij opname in 't hospitaal reeds 4  
lagen koorts.

Had den dag voor binnengang 3 poeders chinine gebruikt.  
(Sterkte onbekend).

Milt en lever niet palpabel. Zeer veel parasieten.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e	q	
m.6"— 2.12	vm. 6°	koorts.	1000Cc.	2.2	22
" — 3.12	"	"	1060Cc.	2.3	26.4

\*\* 11 en 12 uur  
midd. 1 Gr. mur.  
chin. \* av. 7 u.  
1 Gr.  
† 8 u. vm. 1 Gr.  
mur. chin.

3.12 <sup>18</sup> vm. 6—4.12 vm. 6 <sup>18</sup>	koorts	?	1.5	1	5 u. mur. u. vm. bimur. 8 u. I chin.
4.12 <sup>18</sup> „ — 5.12 „ 6	„	1280Cc.	27	21.8	8 u. v Gr. bin
5.12 <sup>18</sup> „ — 6.12 „	koortsvrij.	1060Cc.	63	66.8	8 u. v Gr. bin
6.12 <sup>18</sup> „ — 7.12 „	„	920Cc.	5.4	39.7	9 u. v mur. ch
7.12 <sup>18</sup> „ — 8.12 „	„	1400Cc.	8.4	11.8	idei
8.12 <sup>18</sup> „ — 9.12 „	„	2000Cc.	1	20	idei
9.12 <sup>18</sup> „ — 10.12 „	„	1480Cc.	1	14.8	idei
10.12 „ — 11.12 „	„	920Cc.	0.9	8.	
11.12 „ — 12.12 „	„	1380Cc.	1	13.8	
12.12 „ — 13.12 „	„	1280Cc.	0.4	5.1	
13.12 <sup>1</sup> „ — 14.12 „	„	1460Cc.	0.4	5.8	18 u. vm. I chin.

Waarneming 15. Curve no. 12. Eur. mil. Tropica.

Langen tijd koorts. Somnolent. Milt en lever niet palpabel

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e.	q.	
9.12 vm. 6—10.12 vm. 6	koorts	1020Cc.	0.5	5.1	
10.12 „ †—11.12 „	„	840Cc.	0.3	2.5	† 6 u. vm. u. 1/2 gr. m
11.12 „ †—11.12 nm. 11	koortsvrij	1240Cc.	0.3	3.7	† id.
11.12 nm. 11—12.12 vm. 6	koorts	660Cc.	0.4	2.5	
12.12 vm. 6†—13.12 „ 6	„	1600.—	0.4	6.4	† vm. 8 1/2 u. u. 1/2 gr. m
13.12 „ †—14.12 „	koortsvrij	2520Cc.	0.5	12.6	† id.
14.12 „ †—15.12 „	„	1120Cc.	1.—	11.2	† id.
15.12 „ †—16.12 „	„	1260Cc.	0.7	8.8	† id.
16.12 „ †—17.12 „	„	1540Cc.	1.7	26.2	† id.
17.12 „ †—18.12 „	„	1500Cc.	1.3	19.5	† id.
18.12 „ *—19.12 „	„	1620Cc.	0.6	9.7	* vm. 8 u. I chin.
19.12 „ —20.12 „	„	1440Cc.	0.4	5.7	
20.12 „ —21.12 „	„	980Cc.	0.4	3.9	

Waarn. 16. Curve no. 13. Eur. mil. Tropica.

komt van Babakan. Op de reis hierheen koorts gekregen. Vroeger niet koorts.

Uitbricteerde bij binnenkomst reeds 5 dagen. Milt en lever niet palpabel. Naar boven vergroot.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e.	g.	
m. 12 — 4.12 vm. 6	koorts.	180Cc.	8.7	15.7	
m. 6 — 5.12 „	„	750Cc.	2.4	1.8	
„ † — 6.12 „	„	960Cc.	2.3	2.2	† 6 $\frac{1}{2}$ vm. 1 Gr. 7 $\frac{1}{2}$
„ † — 7.12 „	koortsvrij	460Cc.	13.2	60.7	u. $\frac{1}{2}$ gr. mur. chin. † 8 $\frac{1}{2}$ vm. 1 gr. 9 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ gr. mur. chin.
„ † — 8.12 „	„	?	2.9	?	† id. id.
„ † — 9.12 „	„	760Cc.	0.5	3.8	† id. id.
„ † — 10.12 „	„	800Cc.	0.5	4.0	† id. id.
„ — 11.12 „	„	560Cc.	0.4	2.6	
„ — 12.12 „	„	940Cc.	0.4	3.7	
„ — 13.12 „	„	1280Cc.	0.5	6.4	
„ — 14.12 „	„	880Cc.	0.5	5.2	
„ † — 15.12 „	„	1060Cc.	0.6	5.3	† 8 u. vm. 1 gr. mur. chin.
„ † — 16.12 „	„	1040Cc.	0.7	7.3	† id.
„ — 17.12 „	„	1260Cc.	0.8	10.—	
„ — 18.12 „	„	900Cc.	0.4	3.6	

Waarn. 17. Curve no. 14. Eur. mil. Tropica.

Langere tijd koorts. Milt 3 vingerbreed onder den ribbenboog.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e.	g.	
vm. 6 $\frac{1}{2}$ — 2.12 vm. 6.	koorts.	1380Cc.	1.8	24.8	1 nam. 6 u. 1 Gram mur. chinine.
„ 1 — 3.12 „	„	2500Cc.	1.5	37.5	1 vm. 8 u. 1 Gram mur. chinine.
„ 2 — 4.12 „	koortsvrij.	1540Cc.	1.7	26.2	2 vm. 7 $\frac{1}{2}$ , 1 Gr. 8 $\frac{1}{2}$ , $\frac{1}{2}$ Gr. mur. chin.
„ 2 — 5.12 „	„	1800Cc.	1.	18	2 id. id.
„ 2 — 6.12 „	„	2000Cc.	0.6	12	2 id. id.
„ — 7.12 „	„	2000Cc.	1.4	28	
„ — 8.12 „	„	2720Cc.	1.4	38.1	
„ — 9.12 „	„	2000Cc.	1.4	28	
„ — 10.12 „	„	820Cc.	0.7	5.8	

10.12	vm.	1—11.12	vm.	koortsvrij.	800 Cc.	1.—	8.—	1	8 u. vr
11.12	"	1—12.12	"	"	600 Cc.	1.1	7.3	1	mur. chi
12.12	"	—13.12	"	"	?	0.9			

Waarn. 18. Curve no. 15. Eur. mil. Tropica.  
Langere tijd koorts. Milt goed palpabel.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e	q	
12.12 m. 12—13.12 vm. 6.	koorts.	600 Cc	1.4	6.4	
13.12 vm. 6 <sup>1</sup> —14.12 " 6.	"	1050 Cc.	2.8	29.4	1 9 u. vr mur. chin.
14.12 " —15.12 "	"	760 Cc.	2.	15.2	
15.12 " <sup>2</sup> —16.12 "	"	560 Cc?	1.	5.6?	<sup>2</sup> 's nacht vm. 8 i chinine.
16.12 " <sup>1</sup> —17.12 "	koortsvrij.	?	3.	?	1 vm. 7 u mur. chin.
17.12 " <sup>1</sup> —18.12 "	"	540 Cc?	1.1	5.9?	1 id.
18.12 " <sup>1</sup> —19.12 "	"	980 Cc.	0.7	6.9	1 id.
19.12 " —20.12 "	"	1110 Cc.	0.6	6.7	
20.12 " —21.12 "	"	1710 Cc.	0.5	8.6	

Waarn. 19. Curve. no. 16 Eur. mil. Tropica.  
Milt en lever niet palpabel.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e	q	
12.12 m. 12—13.12 vm. 6	koorts.	880 Cc.	6.	52.8	
13.12 vm. 6—14.12 " 6	"	1680 Cc.	12.9	216.7	
14.12 " —15.12 "	"	1540 Cc.	0.5	7.7	
15.12 " <sup>1</sup> —16.12 "	"	480 Cc.	0.6	2.9	1 8 u. vm mur. chin.
16.12 " <sup>1</sup> —17.12 "	"	600 Cc.	0.5	3.	1 idem.
17.12 " <sup>1</sup> —18.12 "	koortsvrij.	800 Cc.	0.7	5.6	1 idem.
18.12 " <sup>1</sup> —19.12 "	"	760 Cc.	0.5	3.8	1 idem.
19.12 " <sup>1</sup> —20.12 "	temp. iets hoger.	1740 Cc.	0.5	8.7	1 idem.
20.12 " —21.12 "	koortsvrij.	830 Cc.	0.6	5.	

Waarn. 20. Curve no. 17. Eur. mil. Tropica.  
Van Djambi. Koorts sedert 3 Sept. Milt 2 vingerbreed onde  
ribbenboog uitkomend.  
Lever niet palpabel.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e	q	
m. 8—18.10 vm. 6	koortsvrij.	760Cc.	1.1	8.4	
„ 6—19.10 „ 6	„	560Cc.	0.7	3.9	
„ 6—20.10 „	„	680Cc.	0.6	4.1	
„ —21.10 „	„	640Cc.	0.4	2.6	
„ —22.10 „	„	720Cc.	0.5	3.6	
„ —23.10 „	„	?	0.5		
„ —24.10 „	„	1000Cc.	0.7	7.	
„ —24.10 nm. 4	„	380Cc.	1.4	5.3	
m. 4—25.10 vm. 6	koorts.	330Cc.	1.1	3.6	
m. 6—26.10 „ 6	„	760Cc.	1.8	13.7	
„ —26.10 „ 6	koortsvrij.	420Cc.	1.3	5.5?	<sup>1</sup> 7 u. vm. 1 Gr. mur. chin.

Waarn. 21. Curve no. 18. Eur. mil. Tropica

Van Telok Betong. Milt 2—3 vingerbreed onder den ribbenboog.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e	q	
112—11.11 vm. 6	koorts.	300Cc.	4.1	12.3	
m. 6—12.11 „ 6	koortsvrij.	660Cc.	2.1	13.9	
„ —13.11 „	koorts.	1240Cc.	2.7	33.5	<sup>1</sup> 6 u. vm. 1 Gr. mur. chin.
„ —14.11 „	koortsvrij.	1260Cc.	1.8	22.7	<sup>1</sup> idem.
„ —15.11 „	„	1580Cc.	1.5	23.7	<sup>1</sup> idem.
„ —16.11 „	„	1660Cc.	1.1	18.3	
„ —17.11 „	„	1860Cc.	0.4	7.4	
„ —18.11 „	„	1660Cc.	0.4	6.6	
„ —19.11 „	„	2100Cc.	0.4	8.4	
„ —20.11 „	„	1660Cc.	0.5	8.3	
„ —21.11 „	„	1840Cc.	0.2	3.7	
„ —22.11 „	„	1700Cc.	0.9	15.3	<sup>1</sup> 7 u. vm. 1 gr. mur. chin.
„ —23.11 „	„	1990Cc.	0.7	13.9	idem.
„ —24.11 „	„	1480Cc.	0.5	7.4	

Waarn. 22 Curve no. 19. Eur. mil. Tropica.

Van Djambi. Daar veel koorts. Lever vergroot en pijnlijk.

Milt. twijfelachtig palpabel.

Tijdperk.	Toestand.	Quant urine.	e.	q.	
7.II m. 12—8.II v.m. 6	koorts	340Cc.	2.1	7.1	Spoortaan Geen chi
8.II v.m. 6—9.II v.m. 6	koortsvrij	640Cc.	1.7	10.9	
9.II " — 10.II "	"	860Cc.	1.—	8.6	
10.31 " — 11.II "	"	2020Cc.	0.8	16.2	
11.II " — 12.II "	"	1660Cc.	0.9	14.9	
12.II " †—13.II "	"	1540Cc.	0.7	10.8	† nm. 8 u. chin.
13.II " †—14.II "	"	1380Cc.	0.7	9.7	† v.m. 8 u. chin.
14.II " †—15.II "	"	1900Cc.	0.4	7.6	†
15.II " †—16.II "	"	1600Cc.	0.6	9.6	†
16.II " †—17.II "	"	3000Cc.	0.1	3.—	†
17.II " — 18.II "	"	1360Cc.	0.2	2.7	
18.II " — 19.II "	"	2000Cc.	0.2	4.—	
19.II " — 20.II "	"	1740Cc.	0.2	3.5	
20.II " — 21.II "	"	1980Cc.	0.2	3.9	
21.II " †—22.II "	"	1920Cc.	0.2	3.8	†
22.II " †—23.II "	"	2350Cc.	0.4	9.4	†
23.II " — 24.II "	"	1750Cc.	0.4	7.—	

## Waarn. 23 Curve no. 20. Eur. part. Tropica.

Vroeger al lang en veel aan koorts geleden; 2.10 weer koogekregen; 4.10 in 't hospitaal. 5.10 Merkt patient vermindering kracht op in handen en beenen; pijn in kuiten, knieën, handen hoofd. 15.10 Weinig pijn meer, kan niet staan, wel beenen in 't bewegen. Hart en longen normaal. Milt en lever niet palpabel. Spieren slap. Geen kniereflex

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e.	b.	
15.10 m. 12—16.10 v.m. 6	koorts	490Cc.	1.	4.9	† 1.7 $1\frac{1}{2}$ v $8\frac{1}{2}$ v.m. $1\frac{1}{2}$ chin. Urin daarna OH galkleursto
16.10 v.m. 6—16.10 " 9	"	240Cc.	7.6	18.2	
16.10 " 9—17.10 " 6	"	640Cc.	9.2	58.8	
17.10 " 6—18.10 " 6	"	640Cc.	2.1	13.4	
18.10 " — 19.10 "	koortsvrij.	440Cc. <sup>1</sup>	1.1	5.	

vm. 6—20.10	vm. 6	koorts vrij.	280Cc.	1.4	3.9	
„	—21.10	„	880Cc.	1.5	13.2	delijk positieve re- actie spectroscopisch en chemisch.
„	—22.10	„	350Cc.	2.6	9.1	Sediment: enkele hyaline, bruin ge- kleurde cylinders, weinig detritus.
„	—23.10	„	680Cc.	5.3	36.	Geen rode bloed- cellen.
„	—24.10	„	1340Cc.	3.1	41.5	<sup>1</sup> Geen OHb., geen eiwit. Bloed bevat ruim 80% Hb.
„	—25.10	„	1010Cc.	1.	10.1	
„	—26.10	„	1140Cc.	0.9	10.1	
„	—27.10	koorts	1140Cc.	0.6	6.8	
„	†—28.10	„	500Cc?	0.5	2.5?	† vm. 6 u. 1 gr. methylenblauw.
„	—29.10	„	1000Cc.	1.	10.	<sup>2</sup> 's av. 10 en 12 u. 1 methylenbl.
„	†—30.10	„	680Cc.	1.3	8.8	† 7 u. vm. gr. eu- chinine.
„	†—31.10	koorts vrij.	360Cc?	0.7	2.5?	† id.
„	†—1.11	„	820Cc.	7.	8.2	† id.

Waarn. 24. Curve no. 21. Inl. mil. *Quartana simplex*.

Sinds langen tijd koorts. Milt 2 vingerbreed onder den ribbenboog.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e.	q.
vm. 6—4.10	vm. 6	koorts vrij.	680Cc.	0.3 2.
„	—5.10	„	940Cc.	2.3 21.6
„	—6.10	„	900Cc.	3.1 27.9
„	—7.10	„	580Cc.	0.9 5.2
„	—8.10	„	940Cc.	0.7 6.6
„	—9.10	„	820Cc.	0.4 3.3
„	—10.10	„	720Cc.	2.4 17.3
„	—11.10	„	1080Cc.	0.8 8.6
„	—12.10	„	1380Cc.	1. 13.8

12.10 vm. 6—13.10 vm. 6	koorts vrij	1380Cc.	0.6	8.3	
13.10 „ —14.10 „	„	480Cc.	0.4	1.9?	Spontaan vrij. Geen gebruikt.
14.10 „ —15.10 „	„	1100Cc.	0.7	7.7	
15.10 „ —16.10 „	„	780Cc.	0.6	4.7	
16.10 „ —17.10 „	koorts.	1010Cc.	0.4	4.	
17.10 „ —18.10 „	koorts vrij.	?	2.6		
18.10 „ —19.10 „	„	820Cc.	0.9	7.4	
19.10 „ —19.10 m. 12	„	300Cc.	0.7	2.1	
19.10 m. 12—20.10 m. 6.	koorts.	1360Cc.	0.1	1.4	
20.10 vm. 6—21.10 vm. 6.	koorts vrij.	620Cc.	0.9	5.6	
21.10 „ 12—21.10 „ 11 <sup>1</sup> .	„	170Cc.	0.7	1.2	<sup>1</sup> II u. vm. mur. chinine
21.10 „ 11—22.10 „ 6.	„	500Cc.	0.9	4.5	
22.10 „ 6 <sup>1</sup> —23.10 „ 6.	koorts.	1130Cc.	0.8	9.0	<sup>1</sup> idem.
23.10 „ <sup>1</sup> —24.10 „	koorts vrij.	1440Cc.	0.7	9.1	<sup>1</sup> idem.
24.10 „ <sup>1</sup> —25.10 „	„	910Cc.	1.1	9.9	<sup>1</sup> idem.
25.10 „ <sup>1</sup> —26.10 „	„	800Cc.	0.4	3.2	<sup>1</sup> idem.
26.10 „ —27.10 „	„	780Cc.	0.3	2.3	

Waarn. no. 25. Curve no. 22. Inl. mil. Quartana. Komt van Babakan. Daar koorts gekregen. Milt twee vingerbreed onder den ribbenboog. Lever niet palpabel.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e	q	
7.II m. 12—8.II vm. 6.	koorts vrij.	460Cc.	4	18.4	
8.II vm. 6—9.II „ 6.	„	860Cc.	1.8	15.5	
9.II „ 6—10.II „	koorts.	780Cc.	1.4	10.9	
10.II „ <sup>1</sup> —10.II nam.	koorts vrij.	100Cc.	1.9	1.9	<sup>1</sup> vm. 7 uur mur. chinini.
10.II n. 1—11.II vm. 6.	koorts.	580Cc.	1.9	11.—	
11.II vm. 6 <sup>1</sup> —12.II „ 6.	koorts vrij.	840Cc.	2	17.8	<sup>1</sup> idem.
12.II „ <sup>1</sup> —13.II „	„	1080Cc.	2.2	23.8	<sup>1</sup> idem.
13.II „ <sup>1</sup> —14.II „	„	970Cc.	1.9	18.4	<sup>1</sup> idem.
14.II „ <sup>1</sup> —15.II „	„	1100Cc.	1.5	16.5	<sup>1</sup> idem.
15.II „ —16.II „	„	1140Cc.	1.4	16.—	
16.II „ —17.II „	„	1380Cc.	0.7	9.7	
17.II „ —18.II „	„	1340Cc.	0.6	8.—	
18.II „ —19.II „	„	1160Cc.	0.9	10.4	
19.II „ <sup>1</sup> —20.II „	„	800Cc.	0.5	4.—	<sup>1</sup> idem.
20.II „ <sup>1</sup> —21.II „	„	820Cc.	0.8	6.6	<sup>1</sup> idem.
21.II „ —22.II „	„	1040Cc.	0.6	6.2	
22.II „ —23.II „	„	820Cc.	0.7	5.7	

Waarn. no. 26. Curve no. 23. Eur. mil. Tertiana en tropica.

Vroeger veel aan koorts gesukkeld, 't laatst 4 maand geleden. Had bij binnekomst reeds drie dagen koorts. Milt even palpabel.

Tijdperk.	Toestand.	Quant. urine.	e.	q.	
m. 8†— 6.12 v.m. 6	koorts	660Cc.	5.5	36.3	† 4 u. nam. 1 gr. mur. chin.
„ 6†— 7.12 „	koortsvrij.	1080.	35.	378.	† 8 u. v.m. 1 gr. mur. chin.
†— 8.12 „	"	980	9	88.2	† id. id.
†— 9.12 „	"	1300	3	39	† id. id.
†— 10.12 „	"	920	1.9	17.1	† id. id.
— 11.12 „	"	660	1	6.6	
— 12.12 „	"	820	1.1	9	
— 13.12 „	"	720	0.5	3.6	
— 14.12 „	"	960	0.3	2.9	

Gaan wij thans na, wat wij uit deze waarnemingen kunnen afleiden.

In de eerste plaats behoort daarbij te worden nagegaan of de oude regel bevestigd wordt, dat bij malaria het urobilinegehalte der urine verhoogd wordt gevonden, dan wel, zooals vroeger door ons reeds werd medegedeeld, het gehalte aan deze stof ook normaal kan zijn.

Wij bepaalden onder 38 observaties bij 9 normale personen als maximalen extinctiecoëfficient 0.8. Uitgaande van de mogelijkheid, dat daarmede de grens van het bij gezonde mensen voorkomende urobilinegehalte nog niet bereikt is, wordt in het volgende  $e$  alleen als verhoogd beschouwd, wanneer hij 1 of meer is,  $q$ , de dagquantiteitsverhouding, wordt op grond van overeenkomstige redenen als verhoogd aangenomen als haar waarde 10 of meer bedraagt..

Wij vinden nu onder onze waarnemingen enkele, waarbij het urobilinegehalte nimmer verhoogd werd bevonden. Als type daarvan kan gelden waarn. 8, curve no 5, waarbij, als maximum van  $e = 0.7$ , als grootste waarde van  $q = 4.8$  is ge-

vonden. Bij waarn. 9, curve 6 werd het urobininegehalte twee achtereenvolgende dagen bepaald voordat chinine werd toegediend en telkens  $\epsilon = 0.9$  gevonden;  $q$  was den eersten dag 5.4, den tweeden 14, derhalve den eersten dag zeker niet, den tweeden zeer weinig verhoogd. In waarn. 12, curve 9 geschiedde de bepaling één dag voor chininetoeidiening en werd  $\epsilon = 0.4$  gevonden. Deze gevallen waren alle tertiana. Ook bij tropica kan dit verschijnsel worden aangetroffen, zoo bv. in waarn. 15, curve no 12, waar op een koortsdag vóór chininetoeidiening  $\epsilon = 0.5$ ,  $q = 5.1$  werd gevonden. In waarn. 22, curve 19 was op een koortsdag  $\epsilon = 0.9$ ,  $q = 14.9$ . Ook quartana vertoont soms iets dergelijks. Zoo zien wij bij waarn. 24, curve 21, op 6.10 en 7.10, de eerste een koortsvrije dag, de tweede met een aanval, extinctiecoëfficienten resp. 0.9 en 0.7 en dagquantiteitsverhoudingen van 5.2 en 6.6, zich allen derhalve geheel bewegend binnen de normale cijfers.

Door deze onderzoeken wordt dus het bij de voorloopige bepalingen (Dl XLII, blz. 236, mededeelingen Laboratorium over 1901) gevonden feit bevestigd, dat bij malaria, ook gedurende de aanvallen het urobininegehalte der urine niet verhoogd behoeft te zijn. Deze gevallen zijn echter in de minderheid. In de meeste gevallen bevat de urine meer urobiline dan normaal. Ook VIGLEZIO vond dit <sup>1)</sup>.

De bij de voorloopige onderzoeken gevonden regel, dat in 't algemeen het gehalte bij tertiana groter is dan bij tropica, vond tot op zekere hoogte zijne bevestiging. De gemiddelde cijfers zijn bij tertiana nl. hooger; zij lopen echter niet zeer veel uiteen. Bepaalt men het gemiddelde van alle waarnemingen vóór chininetoeidiening bij tertiana en evenzoo bij tropica, dan komt men bij eerstgenoemde tot een gemiddelde van  $\epsilon = 4.7$ , bij de laatste tot  $\epsilon = 3.2$ . Dat grootere cijfer bij tertiana komt echter bijna uitsluitend tot stand door waarn. 4, curve no. 1, waarbij gedurende twee dagen een

---

1) l. o. p. 244.

buitengewoon hoog gehalte wordt aangetroffen. Ook bij de tropica wordt het gemiddelde beheerscht door enkele exceptioneel hooge cijfers, nl. waarn. 16 curve 13, waarn. 19 curve 16 en waarn. 23, curve 20. Bij uitsluiting van die exceptioneel hooge waarden komt men tot gemiddelden van resp. 1.8 en 1.5, die dus zeer weinig uiteenloopen.

Men kan dus zeggen, dat in den regel het urobilinegehalte der urine bij tertiana zoowel als bij tropica matig verhoogd is, dat het in sommige gevallen geheel binnen de normale grenzen blijft, doch dat in andere buitengewoon sterke vermeerdering van urobiline kan optreden. Ook thans weer werden bij tertiana de hoogste cijfers aangetroffen.

Zoals reeds vroeger werd opgemerkt, geschiedde het grootste aantal waarnemingen bij recidivisten. Slechts bij twee personen (waarn. 14, curve 11 en waarn. 16, curve 13) mag worden aangenomen, dat zij lijdende waren aan „Erstlingsfieber”, hoewel zeker ook bij hen de eerste aanvallen niet werden waargenomen. Het gehalte aan urobiline beweegt zich bij deze patienten niet tusschen andere grenzen dan bij de recidivisten. Hoewel uit deze onderzoeken natuurlijk niets kan worden afgeleid omtrent het urobilinegehalte in de allereerste aanvallen, volgt er echter wel uit, dat er geen direct verband bestaat tusschen dat gehalte en den duur der malaria-infectie. Ware dit wel het geval, dan zou men moeten verwachten, dat het gehalte belangrijk uiteenliep in versche en oude gevallen. Dit blijkt niet zoo te zijn.

Thans kunnen wij de vraag stellen, hoe het gaat met het urobilinegehalte,wanneer patient koortsvrij wordt. (Ook hier houden wij ons voorloopig alleen bezig met die gevallen, waarbij geen chinine werd gegeven, omdat, gelijk later zal blijken, chininetoeidiening van grooten invloed op het urobilinegehalte kan zijn). Voor dit punt kunnen dienen waarn. 13, curve no. 10, waarn. 20, curve no. 17, en waarn. 22, curve 19.

Wij vinden hierbij het volgende:

Aard der inf.	Laatste koortsdag.	1 <sup>e</sup> koorts- vrije dag.	2 <sup>e</sup> koorts- vrije dag.	
13 tert.	$e = 3.$	$e = 1.9$	$e = 0.5$	<sup>1</sup> blijft verder klein.
20 trop.	?	1.1	0.7	<sup>2</sup> begint 2 dagen voorh volgend recidief reeds wa te stijgen.
22 trop.	2.1	1.7	1	<sup>3</sup> begint voor het volge recidief niet te stijgen $e$ stijgt evenmin in het r cidief.

Uit dit drietal waarnemingen volgt, dat het urobilinegehalte bij spontaan koortsvrij wordende malarialijders in een paar dagen geheel tot de norma kan dalen. Dat dit altijd het geval is, kan hieruit natuurlijk niet worden afgeleid.

Verder is in één waarneming nagegaan, of het urobilinegehalte wisselt al naar patient koortst of koorts vrij is. Daartoe werd de urine, geloosd in en buiten den koortsaanval, gescheiden opgevangen. (Waarn. 4, curve 1).

Wij vonden daarbij:

IV. Aard der inf.	in de koorts.	buiten de koorts.
tert.	$e = 1.3$	
	$e = 10.$	$e = 4.3$
	$e = 8.5$	$e = 32.$

Hieruit valt weinig te concluderen. Het urobilinegehalte is, onafhankelijk van de periode, eerst sterk gestegen, en daarna plotseling weer belangrijk gedaald. Regelmaat is daarin dus niet op te merken.

Ook in die gevallen, waarin het koortstype regelmatig intermitteerend was en koortsvrije met koortsdagen afwisselden, bleek geen regelmatige afwisseling in het urobilinegehalte te bestaan. Dit blijkt uit het volgende staatje.

	'koortsvrije dag.	koortsdag.
Waarn. 6. curve 3.	$\epsilon = 1.7$	$\epsilon = 1.2$
Waarn. 8. curve 5.	$\epsilon = 0.4$	$\epsilon = 0.7$
Waarn. 21. curve 18.	$\epsilon = 2.1$ $\epsilon = 0.3$ $\epsilon = 3.1$ $\epsilon = 0.9$	$\epsilon = 4.1$ $\epsilon = 2.3$ $\epsilon = 0.7$
Waarn. 24, curve 21.	$\epsilon = 0.4$ $\epsilon = 2.4$ ..... $\epsilon = 0.7$ $\epsilon = 0.6$ $\epsilon = 2.6$ $\epsilon = 0.9$ $\epsilon = 0.9$	$\epsilon = 0.8$ ..... $\epsilon = 0.4$ $\epsilon = 0.1$
Waarn. 25, curve 22.	$\epsilon = 4$ $\epsilon = 1.8$	$\epsilon = 1.4$

Terwijl in waarn. 6 en 25 het urobilinegehalte in de koorts-dagen kleiner is dan in de opvolgende koortsvrije dagen, is dit bij waarn. 8 en 21 juist andersom; bij waarn. 24 komt zoowel het een als het ander voor.

Hebben wij ons tot dusver uitsluitend bezig gehouden met den toestand vóór chininegebruik, thans moet worden nagegaan hoe de verhoudingen zijn gedurende en na 't gebruik van chinine.

Ook hier zien wij weer zeer belangrijke individueele ver-

schillen. Bepalen wij ons eerst tot den invloed der chinine-toediening in het acute stadium, waar derhalve het medicament werd gegeven ter coupeering van de aanvallen. Wij zien dan dat in 9 gevallen direct of kort na de eerste chininetoeidiening een duidelijke verhoging van het urobilinegehalte optrad, die soms zeer belangrijk was. In 8 andere gevallen daarentegen was die verhoging niet op te merken. Voor het gemakkelijk overzicht volgt hier een staatje, bevattende de extinctie-coëficiënten voor en na dat chininegebruik.

		ch.	ch.	ch.	ch.	ch.	ch.
Waarn.	4. curve	1. tert.	8.5   4   <b>56.6</b>   <b>3.9</b>   <b>3.1</b>   <b>12.4</b>   2.2   1.6				
			ch.	ch.	ch.	ch.	ch.
"	5	2. "	3.4   <b>9.8</b>   <b>6.8</b>   <b>3</b>   —   1   0.9   1.3   0.8				
			ch.	ch.	ch.	ch.	ch.
"	6	3. "	1.7   1.2   <b>5.8</b>   1.5   0.8				
			ch.	ch.	ch.	ch.	ch.
"	9	6. "	0.9   <b>2.6</b>   <b>9.1</b>   <b>7.5</b>   —   <b>2.9</b>   1.8   0.8				
			ch.	ch.	ch.	ch.	ch.
"	10	7. "	6.5   <b>19.7</b>   <b>9.2</b>   <b>6.6</b>   1.5   0.6   0.3				
			ch.	ch.	ch.	ch.	ch.
"	11	8.	1.7   —   <b>7.1</b>   <b>6.4</b>   <b>5.4</b>   <b>2.1</b>   1.1				
			ch.	ch.	ch.	ch.	ch.
"	12	9. "	0.4   <b>1.2</b>   0.8   0.7   —				
			ch.	ch.	ch.	ch.	ch.
"	16	13. trop.	8.7   2.4   2.3   <b>13.2</b>   <b>2.9</b>   0.5				
			ch.	ch.	ch.		
"	18	15. "	1.4   <b>2.8</b>   2   1				
			ch.	ch.	ch.	ch.	ch.
"	8	5. tert.	0.4   0.7   0.5   0.1   0.3				
			ch.	ch.			
"	15	12. trop.	0.5   0.3   0.3   0.4				
			ch.	ch.			
"	19	16. "	9   0.5   0.6   0.5				
			ch.	ch.	ch.	ch.	ch.
"	21	18. "	4.1   2.1   2.7   1.8   1.5   1.1   0.4				

ch. ch. ch. ch.

Waarn. 22 curve 19. trop. 0.7 | 0.7 | 0.4 | 0.6 | 0.1  
ch.

„ 23 „ 20. „ 1 | 7.6 | 2.1 | 1.6

ch. ch. ch. ch. ch.

„ 24 „ 21. quart. 0.9 | 0.9 | 0.8 | 0.7 | 1.1 | 0.4

ch. ch. ch. ch.

“ 25 “ 22. “ 4 | 1.8 | 1.4 | 1.9 | 2.2 | 1.9 | 1.5  
1.4 | 0.7.

### eerste plaats

Wij zien hieruit in de eerste plaats, dat de urobiline-toename na chininegebruik in verreweg de meeste gevallen en in de hoogste graden voorkwam bij tertiana, en dat zij bij tropica of ontbrak of betrekkelijk gering was. In de beide gevallen van quartana werd geen toeneming na chininegebruik waargenomen.

Verder blijkt, dat het hoogste urobiline gehalte wordt waargenomen kort na de eerste chininedosis, meestal reeds den eersten dag. Bij voortgezet chininegebruik handhaast de verhoogde urobiline-uitscheiding zich niet; zij gaat spoedig terug en daalt steeds binnen enkele dagen tot de norma.

Geheel anders was de verhouding bij de latere chinine toediening, waarbij het middel ter voorkoming van recidief werd gegeven, terwijl patient geheel koortsvrij was. In de 11 waarnemingen, die daarop betrekking hebben, bleef in 9 het urobilinegehalte na de chininetoediening in deze omstandigheden geheel binnen de normale grenzen, terwijl slechts in twee gevallen een geringe vermeerdering werd waargenomen <sup>1).</sup> Dit blijkt uit het volgende overzicht, waarin de getallen weer de extinctiecoëfficiënten aangeven.

ch. ch.

Waarn. 5 curve 2: 0.8 | 0.9 | 1.1 | 2.1 | 0.9

ch. ch.

6 " 3: 0.4 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.4

<sup>1)</sup> VIGLEZIO 1. c. p 268 vond geen urobilinurie na toediening van 3 Gr. chinine aan gezonde personen.

			ch.	ch.
„	7	„	4:	0.5   0.5   1.5   1   0.5
				ch. ch.
„	8	„	5:	spoor   0.05   spoor   spoor
				ch. ch.
„	9	„	6:	0.8   0.7   0.5   0.3
				ch. ch.
„	11	„	8:	0.3   0.2   0.4   0.4
				ch. ch. ch.
„	12	„	9:	0.2   0.1   0.6   0.3   0.3
				ch. ch.
„	16	„	13:	0.5   0.6   0.5   0.7   0.8   0.4
				ch. ch.
„	21	„	18:	0.5   0.2   0.9   0.7   0.5
				ch. ch.
„	22	„	19:	0.2   0.2   0.4   0.4
				ch. ch.
„	25	„	22:	0.9   0.5   0.8   0.6

De vraag, of het urobilinegehalte samenhangt met de hoogte van den koortsaanval, moet in ontkennenden zin worden beantwoord <sup>1)</sup>. Wij zien bv. bij een tertiana bij een maximale temperatuur van 38°2 een extinctiecoëfficient 3 (waarn. 13, curve 10), bij een ander met een temperatuur van 39°7  $e = 0.4$ . Bij tropica geldt het zelfde. Evenmin is het gelukt, verband te vinden tusschen het urobilinegehalte en het aantal parasieten in het perifere bloed. Dit wil echter volstrekt niet zeggen, dat er geen verband bestaat tusschen het totaal aantal parasieten en het urobilinegehalte. Zooals bekend is, bevindt zich bij tertiana en in nog veel sterkere mate bij tropica een veel groter aantal parasieten in de inwendige organen dan in de perifere circulatie, en is het aantal parasieten in het vingerbloed volstrekt geen maatstaf voor het totaal aantal plasmodiën.

Daaruit volgt onmiddellijk, dat bij vergelijking tusschen het

<sup>1)</sup> Dit is door VIGLEZIO l. c. p. 247 eveneens gevonden, doch wordt door BOGOMOLOW, Centralbl. f. d. med. W. XIII ontkend.

aantal parasieten in vingerbloed en het urobilinegehalte der urine vrij zeker geen verband kan worden aangetoond.

Aan de bovenstaande waarnemingen en aan de daaruit te trekken conclusies sluit zich van zelf aan eene bespreking van de vraag, of deze observaties ook dienstbaar kunnen worden gemaakt aan de oplossing van de vele strijdpunten, die betreffende de urobiline op physiologisch gebied nog bestaan.

Een daarvan, de quaestie der uniteit van het urobiline, zullen wij daarbij echter geheel buiten beschouwing laten. JOLLES, LE NOBEL en MAC MUNN hebben gemeend, uit hunne onderzoeken te moeten afleiden, dat er verschillende soorten van urobiline bestaan, die spectroscopisch zoowel als chemisch van elkaar te onderscheiden zouden zijn. Wij hebben ons hiermee in 't geheel niet beziggehouden, omdat wij steeds werkten met urine van dezelfde soort patienten, en er dus a priori weinig kans was, in deze richting iets te vinden. Bovendien is die splitsing uit een klinisch oogpunt van weinig beteekenis, en daar wij bij onze onderzoeken uitsluitend de klinische zijde van het vraagstuk op het oog hadden, vonden wij geene aanleiding, ons onderzoek in bedoelen zin uit te breiden.

Men is het nog lang niet eens over de wijze, waarop urobiline wordt gevormd. Voor de urobiline in normale urine stellen sommigen zich voor, dat zij voor een groot deel afkomstig is uit den darm. Het door de lever afgescheiden bilirubine wordt, gelijk bekend is, in den darm gereduceerd tot hydrobilibilirubine, dat de normale kleurstof der faeces uitmaakt.

Dit hydrobilibilirubine nu wordt door de meeste schrijvers als identisch met urobiline beschouwd, en het urobiline in de normale urine zou niet anders zijn dan uit den darm gere sorbeerd en door de nieren uitgescheiden hydrobilibilirubine. Er zijn verschillende waarnemingen bekend, waaruit inderdaad zou blijken, dat urobiline in de urine afkomstig kan zijn van den darm. Zoo wordt daarvoor bv. aangevoerd, dat bij retentie-icterus, waarbij geen bilirubine in den darm komt en

daar dus ook geen hydrobilarubine gevormd wordt, urobiline vaak geheel in de urine ontbreekt. Bij opheffing van de afsluiting den galwegen volgt daarop dan een periode van zeer belangrijke urobilinurie.

Dat ontbreken van urobiline in de urine is echter niet constant waaruit onmiddellijk volgt, dat deze kleurstof ook nog op andere wijze dan van den darm uit in de circulatie moet komen.

Inderdaad zijn ons andere bronnen van urobiline bekend. Vooreerst is gevonden, dat uit bloed in extravasaten urobiline kan ontstaan. Men weet dit, omdat bij resorptie van bloedingen urobilinurie „geradezu pathognomonisch<sup>1)</sup> is. We bestaat er verschil van meening over de vraag op welke wijze het urobiline in dergelijke gevallen uit haemoglobine ontstaat. Sommigen meenen, dat die omzetting in het extravasaat zelf plaats heeft, en beweren dan ook, daarin urobiline te hebben aangetoond. Anderen, aan wie dit niet gelukte zochten eene andere verklaring. Zoo vindt volgens LEUBE<sup>2)</sup> de urobilinievorming in de nier plaats, terwijl volgens KUNKEL,<sup>3)</sup> BUNGE e. a.) de verandering van het in het extravasaat uit de bloedkleurstof ontstane bilirubine alleen bij resorptie plaats heeft. Zeker is het, dat in vitro uit haematinic door reductie met tin en zoutzuur „ein dem Urobilin nahestehender Farbstoff"<sup>4)</sup> wordt verkregen.

Wij mogen dus veilig aannemen, dat als bloedkleurstof in het lichaam aan de circulatie wordt ontrokken, een deel daarvan in den vorm van urobiline wordt uitgescheiden.

Vooral van Fransche zijde is gewezen op de rol, die bij het urobilinenvraagstuk door de lever wordt gespeeld: zoo stelt bv. GAUTRELET<sup>4)</sup> de zaak zoo voor, dat uit het hae-

1) G. ZUELZER in Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden, herausgeg. von EULENBURG, KOLLE und WEINTRAUD, Bd. I, 1904, S. 161.

2) Geciteerd naar G. HOPPE-SEYLER, l. c.

3) F. HOPPE-SEYLER. Handb. der physiol. u. pathol. chem. Analyse. 7e Aufl. 1903.

4) GAUTRELET, Essai de spectroscopie urologique. Revue des maladies de la nutrition 1897, p. 115.

moglobine, dat onder normale omstandigheden in de lever wordt ontleed, twee parallelle reeksen van stoffen zouden ontstaan. Door reductieprocessen met of zonder hydratatie zouden urobiline en uro-erythrine worden gevormd, terwijl biliverdine, bilirubine en dergelijke hun ontstaan aan oxydatie of hydratatie zouden te danken hebben. De eerste groep, waaronder urobiline, zou geen verdere rol hebben te vervullen, en daarom door de v. cava naar de nier worden gevoerd en daar worden uitgescheiden; de tweede groep zou in den darm worden uitgestort en daar haar verdere functies vervullen. Daar nu die door den darm afgescheiden producten niet afzonderlijk quantitatief kunnen worden bepaald, wat voor het urobilinegehalte der urine wel mogelijk is, wordt dit laatste door GAUTRELET c. s. aangemerkt als maatstaf voor de functioneering der lever.

Hiertegenover staat de theorie van HAYEM, die, hoewel eveneens aan de lever groote beteekenis voor de urobiline-afschieding toekennend, zich de zaak geheel anders voorstelt. Volgens HAYEM toch is het urobiline het pigment van de *zieke* lever, en bestaat er een bepaalde verhouding tusschen het urobiline-gehalte der urine en den graad der atrophische of degeneratieve veranderingen der levercellen. Terwijl in de normale lever de bloedkleurstof tot bilirubine wordt, wordt door de zieke levercel daaruit urobiline gevormd, die wordt geresorbeerd en door de nieren uitgescheiden. Ook volgens HAYEM is dus het urobiline een product van de werkzaamheid der levercellen.

Men ziet, aan hypotheses is geen gebrek. Kan nu uit onze onderzoeken iets worden afgeleid, waardoor voor de verhoudingen bij malaria iets naders over de wijze van het ontstaan van het urobiline kan worden gezegd. Ik druk hier bepaald op de „verhoudingen bij malaria”; het is toch zeer goed denkbaar en m. i. zelf waarschijnlijk, dat urobiline op verschillende wijzen in het lichaam kan ontstaan, zoodat eene meening omtrent de vorming in een concrete groep van

gevallen geen afbreuk doet aan de mogelijkheid van andere vormingswijzen in andere omstandigheden.

Wij kunnen vooropstellen, dat algemeen wordt erkend, dat urobiline hetzij direct, hetzij indirect, een ontledingsproduct is van haemoglobine. De eerste vraag, die wij ons dan voorleggen, is deze:

Is de urobilinurie bij malaria een rechtstreeksch gevolg van het te gronde gaan van bloedcellen, dan wel is een eenvoudig de uitscheiding vermeerderd. Het zou toch denkbaar zijn, dat onder den invloed der infectie in de lever een verhoogde urobilinenvorming plaats had ten koste van het bilirubine, zoodat het te gronde gaan der erythrocyten niet rechtstreeks voor de vermeerdering aansprakelijk mag worden gesteld. Ook moet de mogelijkheid in 't oog worden gehouden, dat het verhoogde urobiline gehalte afkomstig kan zijn van sterkere resorptie uit den darm.

Er pleit veel tegen de laatste meening. Waar het urobiline gehalte verhoogd is, en de patient spontaan koortsvrij wordt, zien wij het bedoelde gehalte zeer spoedig na het ophouderen der koorts tot de norma dalen. We nemen meermalen een plotselinge stijging waar na chininetoeidiening in de aanvallen, welke uitblijft in de latente periode. Wij zien nu eens het hoogste gehalte in, dan weer buiten den koortsaanval. Al dezen factoren pleiten er tegen, dat het urobiline der urine in casu geresorbeerd hydrobilibirubine uit den darm zou zijn. Immers, we zouden dan moeten aannemen, dat de resorptie van urobiline in den darm sterker zou worden door de malaria-aanvallen, wat geheel in strijd zou zijn met wat omtrent de resorptie van andere stoffen bekend is. Verder zou ook chinine in groote dosis direct na de aanvallen het resorbeerend vermogen van den darm doen toenemen, terwijl dit niet het geval zou zijn in de latente periode, wat ook niet waarschijnlijk is, en ten slotte zouden nu eens in, dan weer buiten den aanval de omstandigheden voor resorptie gunstiger zijn.

Het valt echter ook moeielijk, te veronderstellen, dat

het vermeerderde urobiline bij malaria altijd rechtstreeks geheel afkomstig is van de destructie der roode bloedcellen. Wij moeten aannemen, dat in het begin van iederen aanval door het te gronde gaan der bloedcellen, waarin parasieten sporuleeren, een quantum haemoglobine of ontledingsproducten daarvan in de circulatie vrij komt. Het lichaam zal natuurlijk trachten, die vreemde lichamen zoo spoedig mogelijk uit het bloed te verwijderen. Gebeurt dit rechtstreeks, doordat die ontledingsproducten, zonder vooraf te worden gedeponeerd, worden uitgescheiden, dan moet men verwachten, dat in de urine na iedere sporuleering van een aantal parasieten een verhoogd gehalte aan ontledingsproducten wordt aangetroffen. De stikstofhoudende urinebestanddeelen zijn als maat daarvoor niet bruikbaar, omdat zij voor een onbekend gedeelte afkomstig zijn van het opgenomen eiwitoudend voedsel en van verbruikt lichaamseiwit. Het urobilinegehalte zou echter in die omstandigheden verwacht mogen worden een maatstaf te zijn voor het vrijgeworden haemoglobine en zijn ontledingsproducten.

In ieder geval zou men, daar die stoffen zeker vrij komen, constant urobilinurie zien optreden, wanneer ten minste de nieren sufficient zijn, wat in de groote meerderheid van onze gevallen veilig mag worden aangenomen. Welnu, dat is niet het geval. Vooreerst zien wij niet zelden een verhoogd urobilinegehalte blijvend geheel ontbreken, terwijl er toch zeker veel roode bloedcellen te gronde gaan. Dat bewijst in de eerste plaats, dat het urobilinegehalte der urine geen maat is voor den graad van destructie der erythrocyten. 't Is mogelijk, dat in dergelijke gevallen óf urobiline niet als ontledingsproduct der bloedkleurstof optreedt, óf dat het verder wordt ontleed.

Ook het feit, dat het urobiline nu eens in, dan weer buiten de koortsdagen in grooter hoeveelheid in de urine verschijnt, wijst er op — sufficiënte nieren aannemend — dat het niet altijd direct na het uiteenvallen der roode bloedcellen

in de circulatie komt. En wanneer het dan niet altijd in de circulatie komt, moet men aannemen, dat het niet onmiddellijk bij het uiteenvallen der erythrocyten wordt gevormd.

Er pleit dus veel voor, om aan te nemen, dat het urobiline niet altijd in de bloedvaten gevormd wordt, maar dat het in een der organen kan ontstaan en daar voorloopig gedeponeerd blijven.

Het is echter de vraag, of dit altijd het geval moet zijn. Wij zien toch na chininetoeidiening in het acute stadium der ziekte dikwijls plotseling en zeer korten tijd na het gebruik een belangrijke verhoging van het urobilinegehalte optreden. Het ligt voor de hand, dit daaraan toe te schrijven, dat door de chinine een groot aantal parasietenhoudende bloedcellen, als minder weerstand biedend, met de parasieten te gronde gaat. Dit geeft een plotselinge ophooping van haemoglobine en ontledingsproducten daarvan, en wanneer wij nu bedenken, dat reeds enkele uren na het chininegebruik het urobilinegehalte zeer sterk kan stijgen, dan pleit dit voor een eenvoudige directe uitscheiding. Of daarbij dan het urobiline in het circuleerende bloed aanwezig is, dan wel in de nier ontstaat, is daarmee natuurlijk nog niet uitgemaakt.

In andere gevallen ziet men evenwel die verhoging van het urobilinegehalte uitblijven dan wel pas later optreden. Dit wijst er op, dat het urobiline waarschijnlijk ook eerst in het lichaam kan worden vastgehouden, en maakt een actieve rol van de nier bij de vorming van het urobiline minder waarschijnlijk <sup>1)</sup>.

Er is voor den invloed van chinine op de urobiline-afscheiding in het actieve stadium nog wel een andere verklaring denkbaar. Men zou kunnen aannemen, dat chinine de vorming dan wel de afscheiding van urobiline in de lever in de hand werkte. Hiertegen pleit echter het ontbreken der urobi-

<sup>1)</sup> Ook pleit tegen dat ontstaan in de nier, dat door verschillende onderzoekers urobiline in 't bloedserum is aangetoond.

linurie bij chininetoeidiening in het latente stadium. In verband daarmee wijst het veelvuldig stijgen van het urobilinegehalte in het actieve stadium er bepaald op, dat de urobilinurie samenhangt met de ontleding van haemoglobine, dat afkomstig is van de onder den invloed der chinine gedestruerde rode bloedcellen.

Alles te zamen genomen acht ik het zeker, dat bij het te gronde gaan van rode bloedcellen onder den invloed van malariaparasieten, al of niet gecombineerd met chininetoeidiening, uit de vrijgekomen bloedkleurstof urobiline kan ontstaan; misschien wordt deze stof daarbij somtijds gevormd zonder intermediair van eenig orgaan, waarschijnlijk echter wordt zij meestal in de lever gevormd <sup>1)</sup>). De uitscheiding houdt niet altijd gelijken tred met de vorming en is zeker geen maat voor de destructie van haemoglobine.

Een zeer eigenaardige waarneming is no. 23, curve 20. Behalve dat daarbij duidelijke verschijnselen van neuritis optraden, waarop hier niet nader zal worden ingegaan, vertoonde deze patient na de eerste chininetoeidiening een lichte haemoglobinurie, die slechts één dag duurde.

Wij zien nu bij dezen lijder vóór de chininetoeidiening een sterke stijging van het urobiline der urine; de extinctiecoëfficient is op drie achtereenvolgende dagen 1, 7.6, 9.2, waarmee groote absolute urobilinewaarden overeenkomen. Direct na chininetoeidiening en bij het optreden der haemoglobinurie daalt het urobilinegehalte sterk, nl. van  $\epsilon = 9.2$  tot  $\epsilon = 2.1$ , bij gelijkblijvende quantiteiten urine, zoodat ook de absolute hoeveelheid urobiline sterk afneemt (van 0.882 tot 0.201 gram). Een dergelijke plotselinge belangrijke daling direct na de eerste chininetoeidiening werd in geen der andere gevallen waargenomen; het ligt dus zeer voor de hand, haar in verband te brengen met de opgetreden haemoglobinurie.

<sup>1)</sup> In hoeverre de toestand van de lever op de urobiline-vorming van invloed is, laten wij buiten beschouwing.

Is dit veroorloofd, en dit schijnt mij wel het geval te zijn, dan is deze waarneming van groot theoretisch belang, omdat zij direct de vicarieering tusschen haemoglobinurie en urobilinurie bewijst. Hoe verleidelijk het ook is op de consequenties hiervan door te gaan in verband met het optreden van sterke urobilinurie na chininetoeidiening in gewone gevallen van malaria, en, rekening houdend met al deze factoren, met de mogelijkheid van het maken van gevolg trekkingen betreffende de aetiologie der febris biliosa haemoglobinurica, zoo wil ik mij daarvan geheel onthouden, daar naar mijne meering meer observaties noodig zijn om conclusies te mogen trekken. Ik bepaal mij er daarom toe, even op deze waarneming de aandacht te vestigen en te wijzen op het belang van urobilinebepalingen bij malaria voor, gedurende en na het optreden van zwartwaterkoorts.

Resumeerende, kan uit dit onderzoek het volgende worden afgeleid:

1°. In den regel is bij tertiana en tropica in het actieve stadium het urobilinegehalte der urine matig verhoogd, soms blijft het geheel binnen de normale grenzen, in andere gevallen is het buitengewoon sterk vermeerderd.

De sterkste vermeerdering wordt bij tertiana aangetroffen.

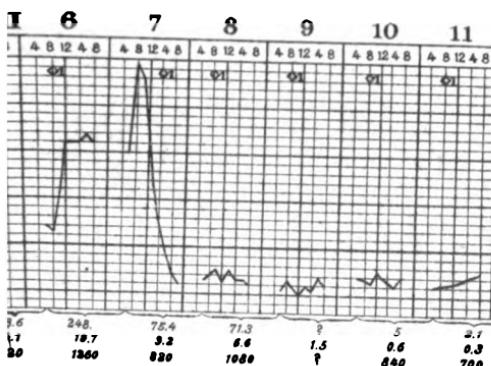
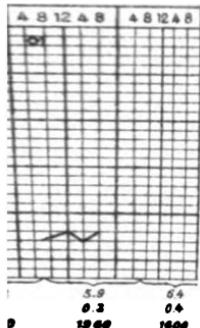
2°. Er is geen regelmaat aangetoond in de uitscheiding van urobiline in de febriele periode en de apyrexie. Ook hangt zij niet samen met de hoogte der koorts.

3°. In de waargenomen gevallen, waarin patienten spontaan koortsvrij werden, keerde het urobilinegehalte in enkele dagen geheel tot de norma terug.

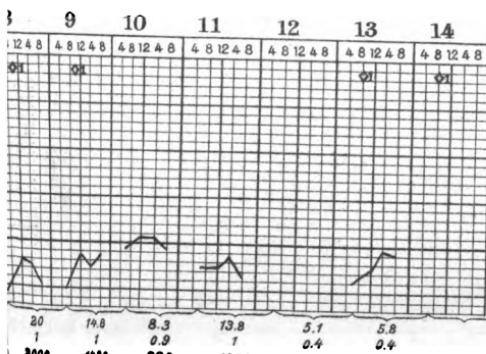
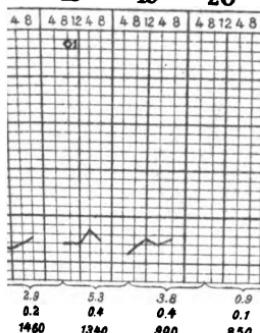
4°. Na de eerste dosis chinine in het actieve stadium neemt in vele gevallen van tertiana, doch niet constant, het urobilinegehalte belangrijk toe. Binnen enkele dagen daalt dan echter, ook bij voortgezet chininegebruik, het urobilinegehalte tot de norma.

Deze toename is bij tropica minder algemeen en minder sterk.

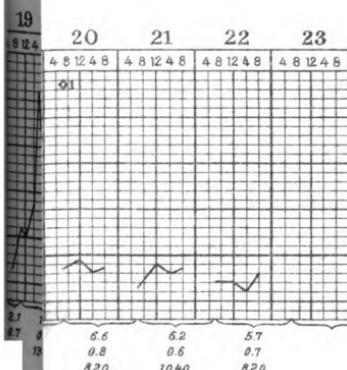
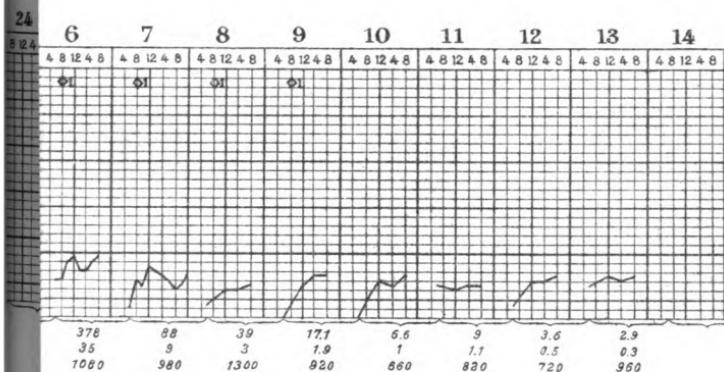
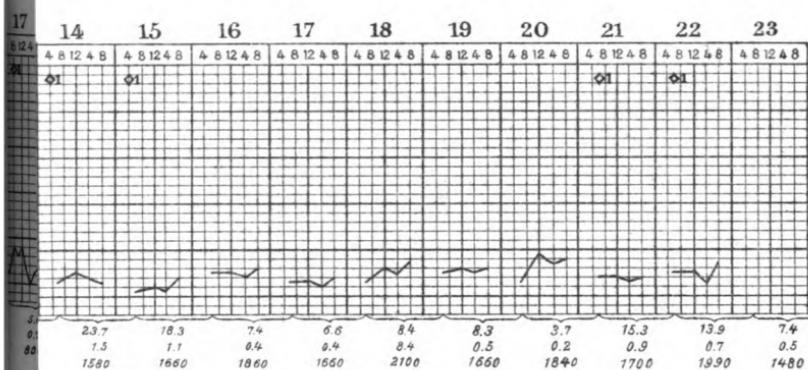
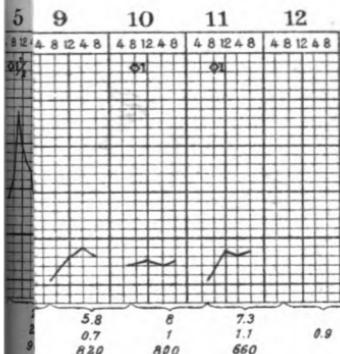
**22 23**



**18 19 20**









5°. Bij chininetoeidiening in het latente stadium wordt geen of slechts geringe toename van het urobiline gehalte der urine waargenomen.

6°. Het urobilinegehalte der urinie is geen maatstaf voor het te gronde gaan van rode bloedcellen.

7°. Bij het te gronde gaan van rode bloedcellen onder den invloed van malariaparasieten, al of niet gecombineerd met die van chininetoeidiening, kan uit de vrijgekomen bloedkleurstof urobiline ontstaan; misschien wordt zij daarbij somtijds gevormd zonder intermediair van eenig orgaan, waarschijnlijk echter wordt zij meestal in de lever gevormd. De uitscheiding houdt niet altijd gelijken tred met de vorming.

8°. In een waargenomen geval van lichte febris biliosa haemoglobinurica nam na chininetoeidiening bij het optreden der haemoglobinurie de urobilinurie plotseling sterk af. Een dergelijke afname na chininetoeidiening werd in geen enkel ander geval van malaria aangetroffen.

---

## Kleine Mededeelingen.

---

### ANGINA ULCERO-MEMBRANOSA S. SPIROCHAETO-BACILLARIS.

---

In het afgelopen jaar werden eenige malen uit de keel afkomstige pseudomembranen ouderzocht op de aanwezigheid van diphtherie-bacillen en in plaats van deze de micro-organismen gevonden, die in den laatsten tijd door eenige onderzoekers als kenmerkend aangegeven zijn voor een keel-aandoening beschreven onder den naam van *Angina Vincenti*. Om den kleinzieligen strijd over de prioriteit, die ook hier weer wordt gevoerd, geen voedsel te geven, komt mij het gebruik der aan het hoofd dezer mededeeling geplaatste naam aanbevelenswaard voor <sup>1)</sup>. Het eigenaardige dezer aandoening, bij welke twee vormen, een diphtheroïde en een ulcereuse vorm, kunnen worden onderscheiden, is, dat daarbij in het beslag van de aangedane tonsil steeds twee microben-soorten worden aangetroffen, in versche gevallen nagenoeg in reine cultuur, n.l. bacillen, ongelijk van grootte, maar meestal vrij lang (6- 12 m.m.M.) dikwijs aan de einden fijn toegespitst, en spirillen. Beide micro-organismen zijn gemakkelijk met de gewone anilinekleurstoffen te kleuren, doch niet volgens de methode van *Gram*. Proeven om ze kunstmatig te kweken, leidden hier, even als elders, tot geen resultaat.

Voor verdere klinische bijzonderheden wordt verwezen naar

---

<sup>1)</sup> Andere voor deze aandoening gebruikte namen zijn : *Angina Plauti*, *A. ulcerosa*, *A. diphtheroides*, *Angine à bacilles fusiformes et spirilles*, *A. chancriforme*.

de verschillende over deze ziekte geschreven verhandelingen <sup>1)</sup>). Doel dezer mededeeling is alleen er op te wijzen, dat ook in deze streken de angina ulcero-membranosa voorkomt.

DE HAAN.

DE DOSEERING VAN CHININE TER BESTRIJDING  
VAN DEN TERTIANA-AANVAL.

Wanneer men nagaat, welke giften chinine door verschillende medici worden gebruikt ter bestrijding van tertiana, dan komt men tot zeer uiteenlopende cijfers. MARCHIAFAVA en BIGNAMI geven 3—4 dagen lang dagelijks 1 tot 1.2 gram, 3—5 uur voor den te verwachten aanval, MANNABERG in dezelfde periode 0.3—0.5, 4—5 dagen lang, MANSON in 't stadium sudoris 0.65 en daarna om de 6—8 uur 0.33 gedurende 7 dagen, KOCH nooit minder dan 1 gram, 4—6 uur voor den aanval.

Wij hadden tot dusver de gewoonte, aan de tertiana-lijders van den cursus voor tropische ziekten 1 gram murias chinini in eens toe te dienen  $\pm$  4 uren voor den te verwachten aanval, en deze dosis elken dag te herhalen tot de patient 4 dagen koortsvrij was. De resultaten daarvan waren, voor zoo ver het betreft het coupeeren der koortsaanvallen, zeer bevredigend. Reeds vroeger <sup>2)</sup> werd medegedeeld, dat na deze behandeling de koorts in 29 gevallen in gemiddeld 0.3 dag verdween, <sup>3)</sup>; zij duurde in 21 gevallen nog 0 dagen, in 7 gevallen 1 dag, in 1 geval 2 dagen. Hiermede bevestigen wij de onderzoeken van KUNST, die bij gelijke behandeling vrij wel hetzelfde resultaat had gekregen.

Een gram chinine is echter voor menigeen een onaangenaam

<sup>1)</sup> Een goede beschrijving met juiste afbeeldingen geeft b.v. Gross. Ueber Angina ulcero- membranosa. Deutsches Archiv für klinische Medizin, Band 79, Heft 3 u 4.

<sup>2)</sup> Geneesk. Tijdschr. v. N. I. Dl. 42 p. 240.

<sup>3)</sup> De dag van eerste toediening niet medegerekend.

werkende dosis, daar hierdoor niet zelden lichte intoxicatieverschijnselen, zooals oorschijnen, tremor en dergelijke optreden. De toediening daarvan is dus alleen gewettigd, als men *ei* werkelijk betere resultaten mee krijgt dan van kleinere giften. Aangezien nu MANNABERG doses van 0.3—0.5 gram aanbeveelt, was een proef in deze richting zeer aan te bevelen. Daarom werd in het afgelopen jaar bij een aantal tertiana-lijders de tot dusver gebruikelijke dosis tot op de helft teruggebracht, zoodat  $\frac{1}{2}$  gram in plaats van 1 gram werd gegeven. De bedoeling was voorloopig alleen, na te gaan, of daardoor de aanval behoorlijk werd gecoupeerd, niet, of de invloed op het optreden van verdere recidieven de zelfde was. Hoewel dit laatste punt misschien van nog meer belang is dan het eerste, kon daarmede geen rekening worden gehouden, omdat vrij wel alle onder behandeling genomen gevallen recidieven waren, die een tijdlang niet of onvoldoende waren behandeld. Dergelijke gevallen onderscheiden zich door een grote neiging tot het herhaling der recidieven, die veelal zelfs niet na systematische periodieke toediening van grote giften chinine kunnen worden voorkomen, zooals uit de vroeger hieromtrent medegedeelde resultaten voldoende blijkt.

Wij vroegen ons dus eenvoudig af, hoe verhoudt zich de tertiana-aanval tegenover giften van  $\frac{1}{2}$  gram murias chinini, vergeleken met de toediening van 1 gram van hetzelfde medicament.

Daartoe gaven wij 28 patienten met tertiana, die niet uitgezocht waren, maar zonder enige keus werden genomen, dus zonder rekening te houden met het bestaan van zwaardere of lichtere symptomen, <sup>1)</sup>  $\frac{1}{2}$  gram, en ongeveer terzelfder tijd aan 24 anderen 1 gram hydrochloras chinini  $\pm$  4 uur voor den te verwachten aanval. Dezelfde dosis werd dagelijks herhaald, tot de patienten 4 dagen koortsvrij waren. Daarbij werd het volgende resultaat verkregen:

<sup>1)</sup> Een deel dezer patienten werd in 't begin van 1904 behandeld.

		per dag $\frac{1}{2}$ gram.	per dag 1 gram.
koortsvrij	na 0 dag. <sup>1)</sup>	21	18
"	1 dag.	6	5
"	2 dagen.	0	1
na 3 dag. nog niet koortsvrij.		1	
		28	24

Hieruit volgt, dat de gemiddelde koortsduur bij toediening van 1 gram was 0.3 dag, evenals vroeger werd gevonden, en verder, dat 27 van de 28 koortsvrij werden bij toediening van  $\frac{1}{2}$  gram na gemiddeld 0.2 dag, doch dat bij de laatstgenoemde dosis één patient nog na 3 dagen koortste. Bij dezen werd daarom overgegaan tot doses van 1 gram, waarop de koorts onmiddellijk stond.

Het getal waarnemingen is voldoende om er uit af te leiden, dat men ter coupeering van den tertiana-aanval meestal kan volstaan met de toediening van chinine in dosis van  $\frac{1}{2}$  gram, wat zeker voor de patienten aangenamer is, en wat daarom aanbeveling verdient. Blijkt, zooals in het laatste vermelde geval, dat de koorts niet spoedig ophoudt, dan kan men, zooals ook hier is gedaan, tot grotere giften overgaan.

#### KIEWIET DE JONGE.

---

#### OVER DE KWEEKING VAN DEN BACILLUS LEPRAE.

---

##### I

##### VOORLOOPIGE MEDEDEELING.

Na mijne aankomst te Batavia in Juni 1903, als waarnemend Onder-Directeur van het Geneeskundig Laboratorium, werd mij door den Directeur van genoemd Laboratorium opgedragen, mijne te Ceylon begonnen onderzoeken over de kweeking van den lepra-bacil voort te zetten. Na eenige

---

<sup>1)</sup> De dag van eerste toediening niet medegerekend.

voorbereidende werkzaamheden werd o.a. aangevangen me pogingen, om uit verscheidene gevallen van lepra denzelfde bacil te isoleeren, als door mij in één geval te Colombo gevonden was. Deze pogingen slaagden, doch daar het in Batavia niet mogelijk bleek, ten allen tijde over een aantal voor mijn doel geschikte lepralijders te beschikken, werd ik door den Directeur van het Geneeskundig Laboratorium naar de Leproserie te Pelantoengan gezonden. Ook daar werden vrij gemakkelijk kulturen van met den Ceylonschen bacil overeenkomende bakteriën verkregen. De verschillende stammen van bacillen, die op deze wijze gekweekt waren, vertoonden echter onderling in vorm en kultuureigenschappen kleine afwijkingen, die twijfel deden rijzen, of ze tot een en dezelfde soort zouden kunnen behoren. Daarom werden toen, ook in verband met andere aanwijzingen, enkele kweekproeven met sap uit de huid van gezonde of niet leprazieke mensen verkregen, noodig geoordeeld, met het resultaat, dat ook daar tot dezelfde groep behorende bacillen gevonden werden. Men zou nu kunnen denken, dat er in de normale huid bacillen voorkomen, die tot dezelfde groep behoren als de lepra-bacillen, doch die niet virulent of niet pathogeen zijn, op dezelfde wijze als op de normale slijmvliezen regelmatig pseudo-diphtheriebacillen voorkomen. Andere redenen deden me ook deze veronderstelling verwerpen.

Ik kwam tot de conclusie, dat de door mij in Ceylon gekweekte bacillen, evenals de later in Batavia en Pelantoengan verkregen kulturen, behoren tot een groep van bakteriën, die veelvuldig in de huid van den mensch voorkomen, maar die niets te maken hebben met de smetstof van de lepra.

Deze overtuiging werd nog versterkt door de mededeeling van Karlinski, die ik hieronder zal behandelen.

In het volgende jaarverslag zal het geheele onderzoek, dat nog niet afgesloten is, in bizardeheden vermeld worden.

## II

## DE METHODE VAN JUSTIN KARLINSKI.

Deze methode ken ik slechts uit een referaat in het Centralblatt für Bakteriologie Bd. XXXIV p. 441. De referente LYDIA RABINOWITSCH heeft echter zelf de kulturen kunnen onderzoeken, en de kleur-, vorm- en groei-eigenschappen, zooals KARLINSKI, die beschreven heeft, kunnen bevestigen. De oorspronkelijke mededeeling is gedaan op het 8<sup>e</sup> congres van de Duitsche Dermatologische Vereeniging, gehouden in Sept. 1903 te Sarajewo en is in de verhandelingen van dat congres te vinden.

Als voedingsbodem gebruikte KARLINSKI een helder serum, dat verkregen werd door bij een lepralijder, naast lepreuse infiltraties van de huid, blaren te trekken met emplastrum euphorbiae. In dit serum werden stukjes van in een mortier gekneusd lepreus weefsel, afkomstig van denzelfden patient, die het serum geleverd had, geënt. Na 6 à 8 dagen vormde zich om het weefsel een witachtig beslag; na 14 dagen was een cultuurmassa gevormd, bestaande uit linzengroote compacte bakteriemassa's. Deze massa's bevatten dunne, zuurvaste bacillen, waarvan sommige kolfvormige verdikkingen, andere een gekorrelt uiterlijk vertoonden. De bacillen zijn onbewegelijk.

In denzelfden voedingsbodem lieten zij zich van het eene buisje in het andere overenten, op geen anderen voedingsbodem wilden zij echter groeien, ook niet op hetzelfde serum in gestolden toestand.

Het bleek zelfs, dat de bacillen soms niet in een serum, afkomstig van een anderen lijder, wilden groeien. Bij afsluiting van de zuurstof bleef groei uit; eveneens wanneer de temperatuur van de broedstoof niet minstens 38°C. bedroeg. Dierproeven vielen negatief uit.

Op het congres kon KARLINSKI over geslaagde kulturen bij twee lepralijders berichten; bij hoevele lijders hij het beproefd had, vermeldt het referaat niet.

Ik heb getracht de methode van KARLINSKI na te volgen; om blaren op de huid te trekken, heb ik gebruik gemaakt van tinctura cantharides en van tinctura andol-andol; het laatste voldeed het beste, en gaf op de normale huid na 12—18 uur gewoonlijk een blaar, die veel serum, met zeer weinig vormelementen—helder serum dus—bevatte. Na 24 uur was het serum gewoonlijk licht troebel door de talrijk toegestroomde amoeboiden cellen. Tot mijn beschikking waren alleen de lepralijders in het stadsverband en die van het Chineesche hospitaal, verouderde gevallen, waarbij de huid hard, leerachtig en vol met kloven was. Op deze huid is het mij nooit gelukt een behoorlijke blaar te trekken, niet alleen was de serumoogst gering, maar bovendien barstte de blaar altijd ontijdig.

Terwijl ik met deze proeven doende was, kreeg ik toevallig de beschikking over etter met veel leprabacillen erin. Deze etter was afkomstig van een absces, dat bij een lepralijder, die in het laboratorium behandeld werd met injecties van chaulmoograolie, na een inspuiting onstaan was. Het was een dikke, bloederige etter, die mikroskopisch uit een detritus-massa bestond, en slechts enkele sterk gedegenererde cellen bevatte. Bij kleuring op mikroorganismen werden alleen zuurvaste bacillen gevonden, die door hun vorm, rangschikking en aantal, door de negatieve kweekproeven en door hun herkomst ontwijfelijkbaar lepra-bacillen waren.

Deze etter werd geënt in serum afkomstig uit een blaar bij een kettingganger getrokken. Na 6 dagen in de stoof bij 39°C. was er een twijfelachtige vermeerdering; er werd meer serum toegevoegd om het ingedroogde te vervangen; 4 dagen later vonden we een 10 tal ovale lichaampjes, in vorm en grootte met een linze overeenkomende, op den bodem liggen of in de heldere vloeistof gesuspendeerd. Mikroskopisch bleken zij grootendeels uit zuurvaste bacillen te bestaan, die in vorm geheel overeenkwamen met lepra-bacillen. Het is niet gelukt in serum (van een anderen kettingganger afkom-

stig) of op de gebruikelijke voedingsbodem subkulturen te verkrijgen <sup>1)</sup>.

G. VAN HOUTUM.

---

<sup>1)</sup> De Engelsche O. v. G. (Captain I. M. S.) E. R. Rost beweert gemaakkelijk ruime kulturen van lepra-, tuberkel- en syphilis-bacillen verkregen te hebben door voedingsbodem, bevrijd van chloorzouten, te gebruiken. Men kan deze publicatie vinden in de Mei-aflevering van de Indian Medical Gazette van 1904. Met zijn lepra-bakterien heeft bij een "leproline" bereid, die bij lepralijders ingespoten een gunstige reactie te voorschijn zou roepen. In de Juni- en Augustus-aflevering van hetzelfde maandschrift vindt men eenige resultaten der leproline-behandeling vermeld. Al deze artikelen zijn echter zoo onvolledig, dat ik me van een beoordeeling moet onthouden.

Dr. Rost biedt aan, stammen van zijn leprabacillen aan belangstellenden te zenden; daarop is door den Directeur van het Geneeskundig Laboratorium een kultuur aangevraagd, en bericht ontvangen, dat er een verzonden is.

Daar de couranten reeds deze ontdekking van Rost hebben vermeld en daarmee de belangstelling van het groote publiek voor deze ook voor onze koloniën zoo belangrijke vraag hebben opgewekt, heb ik gemeend, deze onrijpe quaestie reeds nu te moeten memoreeren.



**MEDEDEELINGEN**

**UIT HET**

**GENEESKUNDIG LABORATORIUM**

**TE**

**WELTEVREDEN.**

**2e Serie B. No. 3.**





## Osteomalacie bij een paard,

DOOR

J. DE HAAN.

---

In de veeartsenijkundige literatuur <sup>1)</sup> wordt onder de verschillende namen osteomalacie, osteoporose, hallisteresis ossium, colliquatio medullae ossium <sup>2)</sup>, een ziekte beschreven, wier wezen bestaat in een gedeeltelijke verandering van het been, dat eenmaal hard is geweest, in kalkloos weefsel <sup>3)</sup>. Deze ziekte komt het meest menigvuldig voor bij het rund (vooral de melkkoe), verder bij het zwijn, het schaap, de geit, *zelden bij het paard* <sup>4)</sup> en is ook bij de giraf, bij honden en vogels waargenomen. Dikwerf zijn alle beenderen aangetast, in de eerste plaats die van den romp, de scapula, de femur, de humerus, soms alleen die van den kop. De vermindering van het kalkgehalte is oorzaak, dat in de zieke beenderen gemakkelijk inknikkingen en breuken ontstaan, zonder dat daarbij eenigszins belangrijke bloeduitstortingen optreden, die gewoonlijk weinig neiging hebben tot genezing. De weekheid der beenderen kan zoo ver gaan, dat deze buigbaar worden (osteomalacia flexibilis) en zelfs met een mes of schaar gemakkelijk kunnen worden doorgesneden; zoo is het b.v. mogelijk

<sup>1)</sup> zie b.v. KITT. Pathologische Anatomie der Haustiere.

<sup>2)</sup> Door Fransche veeartsen, die zich veelvuldig met de studie dezer ziekte hebben beziggehouden, wordt zij bestempeld met de volgende namen: ostéoclastie, cachexie ossifrage, cachexie osseuse, ostéite enzoétique, ramollissement des os, gouttes, maladie des vaches laitières, maladie du son enz.

<sup>3)</sup> Het normale been bevat 50-80% kalkphosphaten, het osteomalachtisch been 5-20%.

<sup>4)</sup> MOSSU. Traité des maladies du bétail.

den kop van een aan beenverweking lijdend dier met een gewoon sectie-mes in transversale richting geheel door te snijden, zonder eenigen noemenswaardigen weerstand daarbij te ondervinden. Worden de zieke dieren in den aanvang van het lijden afgemaakt, dan zijn er aan de beenderen nog slechts weinig veranderingen waar te nemen, het bloedgehalte is eenigszins toegenomen, de foramina nutritia zijn wijder dan gewoonlijk, op de zaagvlakte van het nog harde been worden fijne bloedpuntjes aangetroffen. In een meer gevorderd tijdperk der ziekte geeft het been bij bekloppen een minder helderen klank dan normaal been, biedt het minder weerstand aan zaag en mes, en is minder glanzend op de doorsnede, die veel wijdere mergholten en een veel groter aantal bloedpunten vertoont. Is de ziekte nog verder voortgeschreden, dan zijn de vaste bestanddeelen van het been nagenoeg verdwenen, het onderscheid tusschen substantia compacta en spongiosa is verloren gegaan en alleen een brooze, poreuse, en sterk bloedhoudende massa blijft over. Ook het beenmerg is weeker geworden en ziet er uit als een rode slijmmassa; van daar de naam *colliquatio medullae ossium*.

Het mikroskopisch onderzoek van dergelijk ziek been leert dat de mergholten en de Haversche kanaaltjes wijder zijn geworden, niet meer door normaal kalkhoudend beenweefsel zijn begrensd, doch door een kalkvrij, half fibrillaire, half homogeen weefsel, waarin nog slechts smalle kalkhoudende beenbalkjes worden aangetroffen.

De kennis dezer ziekte dagteekent van eeuwen her. Volgens MOSSU kwam zij reeds in 1650 voor in Noorwegen. Sedert 1780 werd zij vrij veelvuldig aangetroffen in bepaalde streken van Duitschland, in 1836 in Belgie en in 1825 en 1846 dikwijls in Frankrijk. In 1895 werd door THEILER<sup>1)</sup> een epizoötie van osteomalacie onder tramway-paarden te Johannesburg

---

<sup>1)</sup> THEILER. Mittheilungen aus der Praxis. Schweizer Archiv für Thierheilkunde, 1895.

beschreven. In Cochinchina werd zij waargenomen door GERMAIN <sup>1)</sup>). Voor zoover ik in de mij toegankelijke literatuur heb kunnen nagaan, kwam in deze gewesten nooit een geval dezer ziekte voor, althans ik heb daarvan nergens eenige beschrijving gevonden.

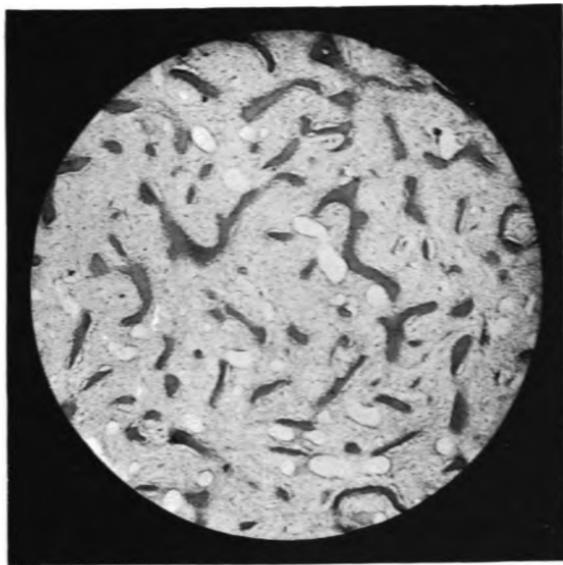
De Militaire Paardenarts J. H. C. SCHEEPENS kreeg eenigen tijd geleden een ongeveer 13 jarigen zwarten Australischen poney onder behandeling, die in slechten voedingstoestand verkeerde en bij wien door den eigenaar was opgemerkt, dat hij slecht en moeiclijk at, bij het eten veel speeksel maakte, dikwijls aan diarrhee leed en bij den dag magerder werd. In de breiachtige mest waren niet verterde gabba-korrels aanwezig. Bij onderzoek van de mondholte werden daarin proppen gekauwd gras tusschen de wangen en de kiezen gevonden, het slijmvlies, de tanden en de kiezen waren niet veranderd. De beide takken van de onderkaak bleken bij betasting gezwollen te zijn, doch voelden niet hard aan. Deze zwelling was volgens den eigenaar onmerkbaar ontstaan, doch in den laatsten tijd duidelijk toegenomen. De ingestelde therapie, die in hoofdzaak ten doel had de bestrijding van de bestaande maag-darmaandoening, had geen verbetering ten gevolge. De zwelling van de onderkaak werd steeds belangrijker en breidde zich ook op de bovenkaak uit. Ondanks het dier gemakkelijk te verteren voedsel kreeg, ging de voedingstoestand meer en meer achteruit en nam de zwakte belangrijk toe. In dit stadium werd het paard op een goeden dag in het Laboratorium gebracht, om zoo mogelijk den waren aard van het lijden vast te stellen. De Paardenarts SCHEEPENS had wel gedacht aan de mogelijkheid van osteomalacie, maar was huiverig deze diagnose te stellen, omdat hij nooit iets vernomen had omtrent het voorkomen dezer ziekte op Java. Wij vonden geene andere afwijkingen dan de boven beschrevene. De kop van het dier had wel eenige

1) GERMAIN gecit. naar Mossu l. c.

overeenkomst met dien van een nijlpaard. Na het maken van een insnijding in de huid op de onderkaak, werd uit deze laatste een stukje been weggenomen voor mikroskopisch onderzoek, hetgeen door de weekheid van het been zeer gemakkelijk ging. Wij hadden de waarschijnlijkheids-diagnose gemaakt van een boosaardige nieuwvorming van de onderkaak, periostaal of myelogeen sarcoom, en alle andere verschijnselen als gevolg daarvan beschouwd. De gemakkelijkheid, waarmede een stukje uit den tumor kon worden genomen, alsmede de uitslag van het mikroskopisch onderzoek schenen ons vermoeden te bevestigen, althans het praeparaat leverde de meeste waarschijnlijkheid voor het bestaan van een fibrosarcoma ossificans <sup>1)</sup>. Op grond van het onderstelde lijden en den treurigen toestand waarin het paard verkeerde werd het afgemaakt. Uit het sectieregister (DE DOES) neem ik de volgende aanteekeningen over.

Australische poney van ongeveer 18 jarigen leeftijd, zeer vermagerd, vertoont, behalve de reeds tijdens het leven opgemerkte verbreeding van den kop, uitwendig niets bijzonders. De ribben breken gemakkelijk; het merg is donkerrood en meer ontwikkeld dan normaal. De beide takken van de onderkaak zijn symmetrisch belangrijk in omvang toegenomen en kunnen gemakkelijk naar elkander worden toegebogen. Deze omvangstoename begint vóór de eerste kies, bereikt haar maximum ter hoogte van de tweede, wordt slechts een weinig geringer ter plaatse der overige achterwaarts gelegen kiezen, om daarna veel minder te worden, doch blijft tot aan het gewicht toe in vrij belangrijke mate bestaan. Onmiddellijk onder de kroonvlakte van de kiezen begint de uitzetting van de kaak, bereikt even lager haar maximum, neemt af naar den ondersten kaakrand toe en wel zoo snel, dat deze rand, die zijn oude dikte heeft behouden, als een uitstekende richel op het uitgezette gedeelte ligt. De beide kiezenrijen zijn buitenwaartsch uitgeweken. Bij het luxeeren der kaakgewrichten breken de beide kaaktakken bij het gewicht door. Het been is zeer week, kan gemakkelijk gebogen, met een mes gesneden, ja zelfs met den nagel gescheurd

<sup>1)</sup> CAROUGEAU zegt ook in zijn artikel Cachexie osseuse in de Pathologie générale van LEBLANC, CADÉAC en CAROUGEAU: „ce tissu ressemble beaucoup au sarcome fasciculé“.





worden. Op de doorsnede blijkt het te bestaan uit een weke, sponsachtige massa, met nog slechts een flauwe aanduiding van de bastlaag. De kleur der doorsnede is rose, in het centrale gedeelte, even onder de wortels der kiezen, zijn eenige meer geel gekleurde, vettige gedeelten. Ook de beide bovenkaaksbeenderen zijn week en broos, in die mate, dat de beide kiezenrijen gemakkelijk naar elkander toe gebogen kunnen worden. Aan de overige schedelbeenderen valt, evenmin als aan de andere deelen van het skelet, iets bizonders op te merken.

*Diagnose.* Osteomalacie van boven- en onderkaak en der ribben.

Het makroskopisch onderzoek, waarvoor stukjes been op verschillende plaatsen weggenomen en voor zoover nog noodig in salpeterzuur ontkalkt werden, leerde het volgende.

Snede door de substantia corticalis van de onderkaak (zie de plaat; voor de bovenste figuur bedraagt de vergrooting 26 maal, in de daaronder geplaatste figuur is een gedeelte van dezelfde doorsnede 80 maal vergroot). Haversche kanalen belangrijk wijder dan normaal. Beenweefsel op enkele smalle balkjes van osteoid weefsel na, waarin nog slechts hier en daar duidelijke beenlichaampjes zijn te herkennen, verdwenen en in de plaats daarvan getreden een los geweven bindweefsel met gedeeltelijk homogene, gedeeltelijk fibrillaire grondzelfstandigheid en lang gerekte, hier en daar meer ronde grotere kernen. De balkjes van osteoid weefsel zijn begrensd door cellen met grote kernen (osteoklasten), die ook den wand der Haversche kanalen hier en daar bekleeden. Reuzencellen worden nergens aangetroffen<sup>1)</sup>. Op sommige plaatsen bestaat in de buurt der Haversche kanalen en vaten een kleincellige infiltratie.

De mikroskopische diagnose osteomalacie werd dus door het mikroskopisch onderzoek bevestigd.

Het spreekt wel van zelf, dat wij ons de vraag voorlegden welke de oorzaak voor dit lijden kon zijn. In den aanvang van de 17<sup>e</sup> eeuw, toen men de ziekte voor het eerst had leeren

<sup>1)</sup> RIBBERT (Ueber senile Atrophie und Knochenresorption im Allgemeinen. Virchows Archiv, Bd. 80) trof ook soms geen reuzencellen aan. Hij zegt hieromtrent het volgende: „Die Riesenzellen muss ich noch „erwähnen. Sie werden gewöhnlich als Eigentümlichkeit der Osteomalacie aufgeführt, werden aber auch schon vermisst. Ich finde sie nun „nicht reichlicher als sie normaler Weise vorhanden sind und kann daher „kein Gewicht auf dieselben legen.“

kennen, werd zij beschouwd als een gevolg van loodvergiftiging, later meende men, dat een in Noorwegen onder den naam van *sterregraes* bekende plant de oorzaak zou zijn, DUPONT stelde haar op rekening van de schadelijke werking van *anthericum ossifragum*, HAUBNER en KURST op die van *molinia coerulea* en ROLOFF op die van een equiseet.

De theorie van de voedervergiftiging heeft later plaats gemaakt voor een andere, die de oorzaak der ziekte zoekt in een voeding, die uit een scheikundig oogpunt onvoldoende is. Zeer belangrijke onderzoeken van CANTIGET <sup>1)</sup> toonden aan, dat de osteomalacie veelvuldig voorkomt in streken waar de grond arm is aan stikstof, phorphorzuur, kalizouten en kalk, gelijk uit onderstaande tabel duidelijk blijkt.

De bodem bevat in streken waar de osteomalacie voorkomt veelvuldig. sonwijlen. nooit.

K.G. Stikstof	per H.A. <sup>2)</sup>	3.016	3.076—2.164	7.184
„ Phosphorzuur	„	0.940	1.280—1.320	4.048
„ Kalizouten	„	1.464	5.100—5.032	14.688
„ Kalk	„	9.148	10.752—25.872	245.952

BRISONNET <sup>3)</sup> bepaalde op elk dezer terreinen de hoeveelheid phosphorzuur in de asch, verkregen door verbraiding van 2.5 K.G. hooi en vond, dat overal waar de bodem arm is aan kalkphosphaten ook het daarop gegroeide voeder arm is aan deze stof en dus het voedsel niet de noodige zouten bevat, die een normaal onderhoud van het beenstelsel mogelijk maken. In dit gebrek aan zouten ligt volgens hen de oorzaak voor de osteomalacie. De waarnemingen door GERMAIN in Cochinchina gedaan zijn een steun voor deze meening. Hij zag bij een groot aantal uit Frankrijk ingevoerde paarden osteomalacie optreden. De haver, die in Cochinchine groeit,

<sup>1)</sup> CANTIGET, Cachexie osseuse chez les bêtes bovines. Bulletin de la Société de médecine vétérinaire, 1891.

<sup>2)</sup> Het is mij uit de mededeeling van CANTIGET niet duidelijk geworden hoe hij het gehalte aan bedoelde stoffen berekent per vlaktemaat.

<sup>3)</sup> BRISONNET geciteerd naar CANTIGET.

bevat slechts 2.97% kalkzouten, terwijl haver van goede kwaliteit ongeveer 24% dezer zouten bevat. Werden deze paarden nu gevoed met uit Frankrijk of Algiers ingevoerde haver, dan kon de ziekte hierdoor niet alleen tot staan worden gebracht, maar de reeds opgetreden verschijnselen gingen terug. Merkwaardig is de mededeeling van GERMAIN, dat de Europeesche inwoners van Cochinchina, die zich uitsluitend met de voortbrengselen van het land zelve voeden, somwijlen dezelfde verschijnselen gaan vertonen als de zieke paarden.

Ook door ROLOFF<sup>1)</sup> en COHNHEIM<sup>2)</sup> wordt als enige oorzaak voor de osteomalacia beschouwd een onvoldoende opname van kalkzouten met het voedsel, die vooral zwaar weegt, wanneer door zwangerschap of lactatie de behoefte aan deze zouten zeer groot is. Het is evenwel ook volgens deze onderzoekers mogelijk dat, ofschoon in het voedsel de noodige hoeveelheid aardphosphaten aanwezig is, stoornissen in de spijsvertering bestaan, die een voldoende opname dezer stoffen verhinderen. Op een dergelijken toestand zou b.v. kunnen berusten de waarneming door TAPON<sup>3)</sup> in 1893 in de Vendée gedaan. Deze zag de ziekte ontstaan op boerderijen, waar men reeds sedert verscheidene jaren superphosphaat gebruikte voor bemesting, terwijl zij op andere boerderijen waar men dit niet deed, in het geheel niet voorkwam.

Stoornissen in de spijsvertering, veroorzaakt door eenzijdige voeding met een bepaald soort voedsel, en voornamelijk met zemelen, is volgens sommigen de oorzaak der ziekte. DIECKERHOFF<sup>4)</sup> bestempelt dan ook de osteomalacie met den naam van *Krüschkrankheit*,<sup>5)</sup> ANACKER<sup>6)</sup> met dien van *Kleien-*

<sup>1)</sup> ROLOFF. Ueber Osteomalacie und Rachitis. Virchow's Archiv, Bd 37.

<sup>2)</sup> COHNHEIM. Vorlesungen über Allgemeine Pathologie.

<sup>3)</sup> TAPON geciteerd naar MOSSU l. c.

<sup>4)</sup> DIECKERHOFF. Lehrbuch der speciellen Pathologie und Therapie für Thierärzte.

<sup>5)</sup> In Zwitserland worden zemelen Krüsch genoemd.

<sup>6)</sup> ANACKER. Die Kleien- oder Krüschkrankheit der Pferde. Der Thierarzt, 1880.

oer *Krüschkrankheit*, CADEAC <sup>1)</sup> met dien van *Maladie du son*, terwijl zij in Holland bekend is als *Molenaarsziekte*, vermoedelijk omdat ook de molenaars de gewoonte hebben veel zemelen aan hun paarden te geven. Nu kan men van zemelen niet getuigen, dat zij te weinig minerale zouten bevatten; zij behooren integendeel tot de proteïne- en phosphorzuurrijke voedingsmiddelen. Roggezemelen b.v. bevatten 19% kleefstof, 3—5% vet, 6—15% houtvezel en een groote hoeveelheid phosphorzuur, kalk, kalizouten etc. Volgens ANACKER maakt juist het hooge gehalte aan die stoffen de zemelen tot een moeielijk verterbaar voedsel, waardoor er ophoopingen in den darm ontstaan van niet verterde spijzen, die indrogen, de peristaltiek doen verminderen, waarop allerlei stoornissen in de spijsvertering volgen, die oorzaak zijn, dat uit het voedsel niet wordt gehaald, wat er uit gehaald kon worden en er nu toch ten slotte gebrek voornamelijk aan kalkzonten optreedt. Het gevolg van een en ander is, dat in het been slepende, ontstekings-achtige processen ontstaan; het periost en het beenweefsel worden hyperaemisch, de voedingsvaten, die van het periost uit de Haversche kanalen binnendringen, verslappen, worden wijder, doen sommige bloedbestanddeelen, met name zuren, uit treden, die de reeds aanwezige kalk oplossen. Zoo treedt de, ook door VIRCHOW beschreven, *lacunäre Knochenschwund* op, die in de uitgevreten Haversche kanalen haar uitgangspunt heeft.

Van verschillende zijden is het melkzuur beschuldigd het zuur te zijn, dat de kalk oplost. Dit zuur, dat volgens LEHMANN <sup>2)</sup> in kleine hoeveelheden in de normale urine bij den mensch voorkomt werd o.a. door MARCHAND, SCHMIDT, WEBER <sup>3)</sup>, VON MOERS en MUCK bij den mensch in de zieke

<sup>1)</sup> CADEAC. *Maladie du son. Pathologie chirurgicale générale*.

<sup>2)</sup> Zie LANDOIS. *Physiologie des Menschen*.

<sup>3)</sup> WEBER. *Zur Kenntniss der Osteomalacie, insbesondere der senilen und über das Vorkommen von Milchsäure in osteomalacischen Knochen*. Virchow's Archiv, Bd. 38.

beenderen aangetoond, terwijl daarentegen FREY, LANGENDORFF en MOMMSEN <sup>1)</sup> dit niet konden bevestigen. COHNHEIM <sup>2)</sup> ontkent den invloed van het melkzuur en deelt mede, dat door onderzoeken van HEISS in het Laboratorium van VOIT is bewezen, dat zelfs zeer groote hoeveelheden melkzuur niet in staat zijn aan de beenderen kalkzouten te ontrekken. Een hond werd gedurende 308 dagen dagelijk 7.4 gram melkzuur toegediend, zoodat hij in dien tijd in het geheel 2286 gram (bijna de helft van zijn lichaamsgewicht) gebruikte, zonder eenig gevolg. KOPPIUS <sup>3)</sup> vond bij een lijder vermindering van het haemoglobine-gehalte met  $\frac{1}{5}$ , belangrijke vermindering der alcalescentie van het bloed, maar geen melkzuur in de urine.

Ook het phosphorzuur is door sommigen beschuldigd. LANGENDORFF en MOMMSEN vonden bij hun patienten de uitscheiding van phosphorzuur in de urine nooit toegenomen, maar dikwijls, soms vrij belangrijk, verminderd. Reeds WEGNER <sup>4)</sup> toonde aan, dat bij kippen, konijnen en katten phosphorzuur geen osteoporose, maar juist sclerose van de poreuse gewrichtsuiteinden der pijp-, carpaal- en tarsaalbeenderen veroorzaakt. Bij kippen ontstonden zelfs soms soliede beenaderen, waarbij ook de mergholte geheel met been was gevuld.

RINDFLEISCH dacht aan de mogelijkheid, dat het koolzuur uit het bloed de kalkzouten zou kunnen oplossen, een meaning, die door RIBBERT <sup>5)</sup> niet wordt verworpen. Volgens dezen treedt in het been primair een voedingsstoornis op, waarvan een chemische verandering in de grondzelfstandigheid van het been het gevolg moet zijn, zooals blijkt uit de vermin-

<sup>1)</sup> LANGENDORFF und MOMMSEN. Beiträge zur Kentniss der Osteomalacie. Virchow's Archiv, Bd. 69.

<sup>2)</sup> l. c.

<sup>3)</sup> KOPPIUS. Een geval van niet puerperale osteomalacie. Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde, 1894, deel 1,

<sup>4)</sup> WEGNER. Der Einfluss des Phosphors auf den Organismus. Virchow's Archiv, Bd. 55.

<sup>5)</sup> l. c.

dering van de hoeveelheid lijmstoffen in osteomalacische beenderen. Deze scheikundige verandering veroorzaakt een losser worden van de verbinding der kalkzouten met de grondzelfstandigheid van het been en deze kalkzouten worden dan later opgelost door de normale lichaamsvloeistoffen, waarin altijd, al is het ook slechts in sporen, verschillende zuren vorhanden zijn.

VIRCHOW beschreef in zijn Cellulairpathologie de osteomalacie reeds als een *entzündliche Osteoporose*, die zich slechts door haar zitplaats van de caries peripherica onderscheidt en waarvan een vermeerderde vorming van mergholten het gevolg is, geheel op dezelfde wijze als waarop de normale mergholten gevormd worden, doch met uitbreiding van dat proces ook op de substantia compacta van het been. Ook door BILLROTH <sup>1)</sup> wordt de osteomalacia beschouwd als een ontstekingstoestand van het been, waarbij de kalkzouten daaruit verdwijnen: *ostitis malacissans*.

Het spreekt wel bijna van zelf, dat men ook bij deze ziekte gedacht heeft aan den invloed van lagere organismen. Zoo deelt PÉTRONE <sup>2)</sup> mede, dat hij door inspuiting van den micrococcus nitrificans bij honden osteomalacie heeft zien ontstaan. MOSSU <sup>3)</sup>, die langen tijd een aanhanger is geweest van de theorie der onvoldoende voeding, gelooft op grond zijner proefnemingen althans voor het varken <sup>4)</sup> het recht te hebben voor de meening, dat de osteomalacie is een besmettelijke ziekte, die zoowel door onmiddellijke aanraking met zieke dieren, als door langdurig verblijf in besmette ruimten

<sup>1)</sup> BILLROTH. Die Allgemeine Chirurgische Pathologie und Therapie.

<sup>2)</sup> geciteerd naar Mossu l.c.

<sup>3)</sup> MOSSU. Sur l'étiologie de la cachexie osseuse chez le porc. Bulletin de la société de médecine vétérinaire, 1903 no. 8.

<sup>4)</sup> Bij het varken komt een ziekte voor (maladie du reniflement du porc. Schnüfelkrankheit), waarbij een fibreuse verandering van sommige beenderen van den kop optreedt. Deze ziekte, die evenwel weinig op osteomalacie gelijkt, doch enige overeenkomst heeft met het rhinoskleerroom bij den mensch, schijnt van bacterieelen oorsprong.

en door enting met virulent beenmerg kan worden overgebracht. Een jonge goed gevoede big, van gezonde ouders afkomstig, bracht hij samen met een ziek dier en zag na verloop van een maand de osteomalacie bij de big optreden. In den stal, waar deze beide zieke dieren geleefd hadden, bracht hij nu, zonder voorafgaande ontsmetting of reiniging, een jong zeer krachtig varken en dit begon na  $1\frac{1}{2}$  maand de eerste teekenen der ziekte te vertoonen. Door inspuiting onder de huid eener emulsie van merg uit de verweekte beenderen genomen, trad bij twee biggen en een geit de ziekte op, terwijl konijnen en caviae er niet ziek door werden <sup>1).</sup>

BENCE JONES ontdekte in de urine van een menschelijken lijder aan osteomalacie een eiwitsoort met merkwaardige eigenschappen, naar hem *Bence Jones eiwit* of *hemialbumose* genoemd. KÜHNE en zijn leerlingen toonden aan, dat bij den overgang van eiwit tot pepton vele tusschenvormen voorkomen, waar aan verschillende namen zijn gegeven. Eene groote groep is die der albumosen. Onder deze heeft de hemialbumose (albumindeutoxydhydraat) de eigenschap, op te lossen in verdunde keukenzoutoplossing en met salpeterzuur en metaalzouten neerslagen te vormen, die bij verwarming oplossen en bij bekoeeling weer neerslaan <sup>2).</sup>

Reeds in 1869 vond MERKUS DOORNIK <sup>3)</sup> in de urine van een lijder aan osteomalacie dezelfde eiwitsoort, KAHLER <sup>4)</sup> deelde een derde geval dezer ziekte mede met echte hemialbumosurie en door RIBBINK <sup>4)</sup> werd een vierde geval beschreven, waarbij een

<sup>1)</sup> Volledigheidshalve vindt hier nog vermelding een mededeeling van THIROUX (Note sur l'existence de la piroplasmose du cheval à Madagascar. Compte rendu de la société biologique, 24 Oct. 1903), die het piroplasma equi alleen aantrof in het bloed van paarden lijdende aan osteomalacie.

<sup>2)</sup> STOKVIS. Over hemialbumosurie. Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde, 1891, deel I.

<sup>3)</sup> Geciteerd naar STOKVIS.

<sup>4)</sup> RIBBINK. Een geval van albumosurie, Academisch proefschrift 1902. Zie over dit geval ook STOKVIS l. c. en ZEEHUISEN, Een geval van albumosurie. Nederl. Tijdschr. voor geneeskunde, 1893, deel I.

osteoporositas in den hoogsten graad bestond, nevens een groot aantal gezwollen, die oorspronkelijk gehouden werden voor osteosarcomen, doch later bleken in hoofdzaak te bestaan uit amyloïde stof. Deze waarnemingen wijzen er op, dat de veranderingen in het been, die bij osteomalacie optreden, gevolgen kunnen zijn van een algemeene stoornis. De mogelijkheid, dat een afwijking in den goeden gang der spijsvertering daaronder behoort, is geenzins buitengesloten.

Inmers volgens de onderzoeken van KÜHNE komt de hemialbumose, die onder invloed van het maagsap bij de digestie uit eiwit ontstaat, geheel overeen met Bence Jone's eiwit. Dat zij op dit standpunt blijft staan en niet verder tot pepton wordt omgezet, wijst meer dan vermoedelijk op een stoornis in de spijsvertering, wier aard niet nader kan worden nagegaan. Voor deze opvatting spreekt het feit, dat de patient van RIBBINK reeds sedert 14 jaren lijdende was aan aanhoudende, doch constante diarree. Ook bij onzen lijder waren het de afwijkingen in de spijsvertering en de daardoor veroorzaakte achteruitgang in krachten, die aanleiding gaven tot het inroepen van geneeskundige hulp <sup>1)</sup> en ANACKER neemt die als constant verschijnsel in het ziektebeeld der osteomalacie op.

De aetiologie der beenverweking is waarschijnlijk geen enkelvoudige. Vermoedelijk kan zoowel gebrek aan de voor het in stand houden van het reeds gevormde been noodige stoffen, als stoornis in de resorptie dezer stoffen tengevolge van nog onbekende afwijkingen in de afscheiding en werking der spijsverteringssappen, tot het optreden der ziekte leiden. Bij den mensch schijnen vochtigheid van den bodem, der woning, der slaapplaatsen en onvoldoende voeding als voorbeschikkende oorzaken te kunnen werken, waardoor het verklaarbaar is, dat de ziekte in hoofdzaak voorkomt onder de minder gegoede klasse <sup>2)</sup>. In hoeverre deze factoren bij

<sup>1)</sup> Wat hier oorzaak en wat gevolg was, is natuurlijk moeielijk uit te maken.

<sup>2)</sup> KOPPIUS, l.c.

de dieren van belang zijn, is de moeite van het nagaan waard. Het in deze verhandeling besproken paard kwam uit een goeden stal en werd zeker niet onvoldoende gevoed, althans wanneer het toezicht daarop niet ontbrak.

Deze waarneming is een zeer onvolkomene, doordat eerst na den dood het bestaan van beenverweeking is vastgesteld en wij, uit onbekendheid met het voorkomen dezer ziekte op Java, in onze diagnose op een dwaalspoor werden geleid. Toch heb ik haar medegedeeld en zoowel uit de veeartsenijkundige als uit de menschelijke ziekteleer, de, naar het mij voorkwam, meest belangrijke onderzoeken vermeld, daarmede beoogende een tweeledig doel: 1°. om vast te stellen, dat de beenverweeking een ziekte is, die ook in deze gewesten kan optreden en daarmede de aandacht op haar te vestigen; 2°. om hen, wien een geval dezer ziekte bij mensch of dier mocht onder de oogen komen, aan te sporen tot de poging op een der nog vele open vragen een antwoord te vinden.

---

## Herpes tonsurans, een Microsporie bij Australische paarden,

DOOR

J. DE DOES.

---

In 1903 tegen het einde van den Oostmoesson werd mij de opdracht verstrekt om te *Salatiga* in het militaire kampement eene onder de uit Australië afkomstige paarden heerschende huidziekte nader te bestudeeren. De Paardenarts A. M. VERMAST had dit huidgebrek op klinische gronden reeds als *herpes tonsurans* herkend. Ik kon mij volkomen met deze diagnose vereenigen en het gelukte mij spoedig mikroskopisch de soort van den herpes nader vast te stellen. Hij werd veroorzaakt door een *microsporum* en zoals later bleek door het *Microsporum Audouini, var. quinum*. In het Laboratorium te *Weltevreden* werd uit de medegenomen korsten zeer gemakkelijk de schimmel in cultuur verkregen en hare eigenschappen nader bepaald. Contrôle-entproeven op een Australisch paard en een cavia met stukjes cultuur gaven een positief resultaat.

Te *Salatiga* vond ik een 500 tal paarden en muilezels in de stallen der kazerne ondergebracht. Zonder op eenige bijzondere wijze van elkander gescheiden te zijn, stonden er rijen van Australische paarden naast rijen van paarden afkomstig uit den Indischen Archipel, of naast muilezels. Eene besmettelijke ziekte zou zeker onder die omstandigheden, indien alle rassen even gevoelig waren geweest, nu eens een vertegenwoordiger van het eene dan weer een van het andere ras hebben aangetast. Ik kon mij echter bij eene inspectie persoonlijk overtuigen, dat de bedoelde herpes uitsluitend bij de

Australische paarden te vinden was. Waaraan deze oogenschijnlijk volkomene immuniteit der overige equinen te danken is, bleef mij onbekend. De aangetaste dieren waren alle volwassen; de haarkiekte scheen er dus geene te zijn, die juist eigen is aan dieren van zeer jeugdigen leeftijd. Ik maak hiervan bijzondere melding, omdat de schimmelmelsoort, die als de oorzaak van het haargebrek werd gevonden, in Europa juist bij vookeur zeer jonge dieren schijnt aan te tasten en daarom door de Franschen wordt genoemd *Herpes contagieux des jeunes pouoins*.

#### *Verschijnselen.*

De gedeelten van het lichaam, waarop de herpes zich het meest vertoonde, waren rug, lendenen en kruis. Minder dikwijls trof ik hem aan op de zijvlakten van den hals, op de schouders en de beide zijden van de borst. Ook de manenkam kon in het proces worden betrokken. Zeer weinig zag ik de herpetische plekken aan het hoofd en geen enkele maal aan de ledematen.

Als aanvangsstadium trof ik bij de sedert eenigen tijd op mijn verzoek niet behandelde en niet gepoetste paarden cent tot riksdaaldergroote, ronde of meer ovale plekken aan, die dof en verdikt waren en flink boven het gewone haarniveau uitpuilden. De haren stonden aldaar duidelijk opgericht en waren door eenig opgedroogd secreet, ver mengd met eene grijze, schubbige, op asbest gelijkende massa, tot eene zeer brokkelige korst vereenigd. Na verwijdering van die haarkorst, hetgeen zeer gemakkelijk ging, kwam een scherp begrensde, haarloze plek bloot, van wier oppervlakte met den nagel kleine grijze, asbestachtige schubjes konden worden afgekrabd. Die kale plek was zwart gepigmenteerd, doch bezat dikwijls nabij de peripheer gelegen haargrens een smallen, pigmentlozen zoom. Bij de oudere plekken, die reeds in genezing waren overgegaan, verdween die zoom, terwijl het centrum in een later stadium weder met nieuwe haren werd bedekt.

Was de genezing verder voortgeschreden, dan bleef van de oorspronkelijke haarlooze plek slechts een ringvormige zoom over, die steeds smaller wordende minder opviel en ten slotte nog slechts dan te zien was, wanneer men onder gunstige verhoudingen, b. v. in schuine richting het zonlicht op het haarkleed liet vallen.

Op het schitterende oppervlak waren zij dan als doffere ringen waar te nemen. De nieuwe haren hadden dikwijls een donkerder tint dan de oudere uit de omgeving. Hierdoor kan men ook de reeds volkomen genezen plekken nog een langen tijd als zoodanig herkennen.

Onderzoekt men op de aangetaste plaatsen de huidoppervlakte nauwkeuriger, dan bemerkt men, dat ze volkomen glad is. De haren, met de korst verwijderd, zijn niet *boven* het niveau der huid afgebroken, maar *in* of *aan* de opening der haarsakjes. Op het onthoopte huidoppervlak zijn dus geen haarschijfjes te zien, zoodat de geliefkoosde vergelijking met een stoppelveld, die men gewoonlijk bij het beschrijven van het klinische beeld van den herpes tonsurans bezigt, voor deze microsporum-aandoening volkomen onjuist is. Ook bij het uittrekken van de niet in de korst ingesloten haren, op de grens van het aangetaste gedeelte, breken de zieke exemplaren zóó laag af, dat geen zichtbaar schijfje achter blijft.

Toen eenmaal door deze enzoötie te Salatiga mijn aandacht gevestigd was op de voorkeur, die deze haarziekte bezit voor de huid der Australische paarden, viel het mij op, dat zij ook elders veelvuldig voorkomt en zelfs bij zeer goed verpleegde dieren. Zij doet zich dan voor als fijne haarlooze ringen, die men gewoonlijk slechts bij nauwkeurig toezien ontdekt. Ondervraagt men den eigenaar of verpleger naar de wijze, waarop die ringen zijn ontstaan, dan weet deze daarop geen antwoord te geven. Het is dus aan te nemen, dat de in het oog vallende wijze, waarop de ziekte bij slechte huidverpleging aanvangt, bij de goed gepoetste dieren niet plaats heeft. Er ontstaan geen dikke brokkelige korsten of duidelijk

opvallende kale plekken. Ik stel mij de wording dezer ringen aldus voor.

Wordt een paard dagelijks goed geroskamd en gepoetst dan verwijderd men daardoor ook geregeld de eenigszins ernstig aangetaste, bros geworden haren. Dit geschiedt natuurlijk reeds onmiddellijk op de oorspronkelijk geïnfecteerde plaats, waardoor eene nauwelijks zichtbare haarlooze plek moet ontstaan, maar later ook aan de rauden van deze, wanneer de infectie zich heeft voorgezet. Ongemerkt vergroot zich dus de haarlooze plek. Onder zulke omstandigheden zal de ziekte zich veel langzamer uitbreiden dan bij minder degelijke verzorging van het haarkleed, aangezien in het laatste geval de besmettende sporen in groote hoeveelheden ter plaatse opgehoopt blijven liggen. Er ontstaan dus in korte tijd niet zulke groote kale plekken. Terwijl nu door het geregeld poetsen de kleine kale plek zich slechts langzaam uitbreidt, heeft het centrale gedeelte van deze den tijd te genezen en weder haren voort te brengen. Zodoende ontstaat ten slotte een kleine smalle haarlooze ring, die langzaam groter wordt en slechts weinig opvalt. Laat nu door een samenloop van omstandigheden de huidverpleging bij deze dieren gedurende eenigen tijd veel te wenschen over, dan zullen er zich, uitgaande van de nog geïnfecteerde haarlooze ringen, een aantal nieuwe, met korsten bedekte haarden ontwikkelen. Dit kan betrekkelijk snel gebeuren. Want toen tijdens mijn bezoek te *Salatiga* de aangetaste en in behandeling zijnde paarden gedurende ongeveer een week op mijn verzoek behandeld noch gepoetst werden, zag ik bij de blijkbaar nog niet geheel genezen dieren in dien korte tijd nieuwe cent- tot rijksdaalder groote haarden onstaan. Zulke kale plekken ontstieren het uiterlijk der paarden in hooge mate, wanneer zij in eenigszins groot aantal voorkomen. Zij schijnen echter op den algemeenen gezondheidstoestand van het dier weinig invloed uit te oefenen. Slechts enkele malen kon ik het bestaan van lichte jeuk constateeren.

*Therapie.*

Genezing kon gemakkelijk worden verkregen door de verschillende gebruikelijke middelen. De behandeling te *Salatiga* was hoofdzakelijk de volgende:

„Alle aangedane plaatsen werden met de tondeuse kaal geschoren, gewasschen met lauw zeepwater (creolinezeep), de huid met sublimaat gedesinfecteerd en de aangedane plaatsen ingewreven met creoline-olie (1: 20). Vijf en twintig paarden werden echter, na de desinfectie hierboven bedoeld, gepenseeld met tinctura iodii. Deze inwrijving en penseeling werd „drie dagen achtereenvolgend verricht. Hierop volgden drie dagen „rust en wederom eene wassching met lauw creoline-zeepwater.”

Beide behandelmethoden schijnen voldaan te hebben, de patienten genazen na  $\pm$  20 dagen. Reeds na de eerste kuur kon men op sommige plaatsen het opkomen der nieuwe haren waarnemen.

In het geheel werden op deze wijze 49 Australische paarden in behandeling genomen. Recidieven deden zich slechts enkele malen in lichten graad voor.

*Favus en Herpes met hunne parasieten.*

In de veeartsenijkunde kent men bij de paarden een drietal schimmelsoorten, die ziekten van het haarkleed veroorzaken: nl. een *favus*, uiterst zelden voorkomende en nog zeldzamer beschreven; een *herpes*, teweeg gebracht door een *trichophyton*, en een dergelijke ziekte veroorzaakt door een *microsporum*. Toch is dit slechts gedeeltelijk juist, want afschoon de Franschen algemeen het bestaan van een tweetal schimmels, die *herpes* teweeg kunnen brengen, erkennen, willen de Duitschers daarvan niet veel weten, of gaan er slechts schoorvoetend toe over, het *microsporum* als een bijzondere soort van het *trichophyton* te onderscheiden. Het gevolg hiervan is, dat in de meeste Duitsche veeartsenijkundige handboeken het *microsporum* niet of slechts even genoemd wordt.

SCHINDELKA b.v. erkent in zijn *Hautkrankheiten* bij het ter

sprake brengen van een mikrosporie van den hond, beschreven door BODIN en ALMY, deze haarziekte niet als een herpes tonsurans.<sup>1)</sup> De mikrosporie bij de andere huisdieren wordt geheel verwaarloosd en toch komt dit lijden onder jeugdige paarden vrij veel voor<sup>2)</sup>.

De *herpes* (zg. *baardschurft*) werd reeds van ouds klinisch van den *favus* (zg. *Poolsche vlecht*) onderscheiden. Uit een parasitair oogpunt geschiedde dit echter eerst later. SCHÖNLEIN vond in 1839 het eerst de schimmel van de laatste ziekte, die door REMAK naar hem den naam van *Achorion Schönleinii* verkreeg. GRÜBY vond haar enige jaren later onafhankelijk van SCHÖNLEIN weder en in 1844 ook de parasieten van den herpes. Reeds deze onderzoeker beschreef als oorzaak van den herpes een tweetal schimmelsoorten, namelijk een kleinsporige schimmel, ter eere van AUDOUIN *Microsporon Audouini* genoemd, veel gevonden als oorzaak van de zeer besmettelijke herpes van het kinderhoofd en nog een grootsporige schimmel<sup>3)</sup>. Een jaar later vond MALMSTEIN, onafhankelijk van GRÜBY, de grootsporige schimmel en gaf haar den naam van *herpes tonsurans*. De onderzoeken van GRÜBY schijnen later eenigszins in het vergeetboek te zijn geraakt.

<sup>1)</sup> In den aanvang van het hoofdstuk wordt even aangestipt, dat er een groot- en kleinsporige schimmel bij de H. T. bestaat, alsof slechts daarin het geheele onderscheid tusschen het *trichophyton* en *microsporum* zou gelegen zijn. Ook KAROSI doet dit heel verkeerdelyk in zijn handboek over huidziekten.

<sup>2)</sup> In de *Pathologie interne des animaux domestiques* van CADÉAC vindt men daarentegen in het VII deel verschillende huidziekten bij onze huisdieren, zoowel klinisch als uit een parasitair oogpunt vrij uitvoerig behandeld. En wie iets naders over de haarziekten der huisdieren wil weten is het gebruik van dit werk als inleiding ten zeerste aan te bevelen. Ook in hunne beknopte handleidingen voor mikrobiologische onderzoeken wijden de Franschen aan de behandeling van dit onderwerp gewoonlijk voldoende zorg om het herkennen der verschillende schimmelvormen mogelijk te maken. Een zeer aanbevelenswaardig werk voor de verdere studie der parasitaire schimmels is buiten twijfel ook *Les champignons de l' homme et des animaux domestiques par L. Gedoelst*.

<sup>3)</sup> Met sporen worden hier bedoeld de zoogenaamde mycelium-sporen, in en om het aangetaste haar te vinden.

Althans SABOURAUD scheen ze niet te kennen, toen hij ongeveer 40 jaren later, bij zijn studiën over de oorzaken der haarziekten, op onafhankelijke wijze tot dezelfde conclusiën kwam. Eerst daarna leerde hij uit de oudere literatuur de verdiensten van zijn voorganger kennen en gaf te zijner eere aan den herpes, door de kleinsporige schimmel, het *microsporon Audouinii* veroorzaakt, den naam van *teigne de Grüby*.

De scheiding van de drie ziekten geschiedde niet zonder tegenkanting. Reeds het afscheiden van den *favus* vond weerstand. HEBRA b. v. schijnt daarvan niets te hebben willen weten. KOBNER, gesteund door PICK, wenschten herpes te beschouwen als het zoogenaamd herpetisch voorstadium van favus. Ook thans is op dit punt nog geen volmaakte overeenstemming verkregen. De verscheidenheid der schimmels uit de laesies gekweekt, zoowel bij favus als herpes, en de dikwijs gebleken onstandvastigheid der verkregen culturen hebben het oplossen van dit vraagstuk zeer bemoeilijkt. Zonder alle verwantschap tusschen de schimmels van den favus en die van de herpes te ontkennen, mag men tegenwoordig echter aannemen, dat zij voldoende verschillen bezitten om eene scheiding te billijken.

Bij den favus vond men al spoedig verschillende schimmels, de eene drie, de andere weer negen of nog meer. KRÄL meende te kunnen aantonen, dat slechts één de ware is, die in alle laesies kan worden aangetroffen, terwijl de andere, hoewel gelijktijdig daarmede voorkomende, niet als de eigenlijke oorzaak der ziekte mogen worden aangemerkt. SABRAZÈS onderscheidt drie favus-soorten, n. l., een bij den mensch, een bij den hond en een bij het hoen. PLAUT<sup>1)</sup> gelooft aan een polymorphe natuur van de favusschimmel en de mogelijkheid om constante variëteiten te kweken.

Zooals reeds werd medegedeeld, zijn de Franschen geneigd bij den herpes een tweetal verschillende schimmelsoorten als

---

<sup>1)</sup> *Handbuch der pathogenen Microorganismen* KOLLE UND WASSERMANN.

ziekte oorzaak aan te nemen <sup>1)</sup>). Reeds in het midden van midden van de 19de eeuw zagen de onderzoekers, zoowel in Engeland als Frankrijk 2 soorten parasieten, die reeds in de laesies van elkander te onderscheiden waren. In Duitschland schijnt dit niet het geval geweest te zijn, men vond daar bij den mensch slechts den door MALMSTEIN beschreven *Herpes tonsurans*, de zoogenaamde grootsporige schimmel. Eerst later leerde men er uit de geïmporteerde gevallen ook de kleinsporige kennen. Het aantal schijnt er echter met de jaren te zijn toegenomen. Maar ook daarna heeft men er nog niet toe kunnen overgaan, het recht van het bestaan teneer afzonderlijke *microsporie* algemeen te erkennen. Hoewel het waar is, dat ook de schimmels, die men uit den herpes kweekt, veranderlijk zijn, toch zijn de eigenschappen, die de twee hoofdsoorten van elkander onderscheiden, verschillend genoeg om naar mijne meening eene splitsing te wettigen. Ook het feit, dat er dikwijls verschillen bestaan in het klinisch ziektebeeld, pleit dunkt mij voor de Fransche opvatting. Men doet het wel eens voorkomen alsof het verschil voornamelijk gelegen is in de grootte der myceliumsporen, in de laesies te vinden. Wij zullen spoedig zien, dat dit niet zoo is, dat ook de wijze, waarop ze daarin voorkomen en het ziekteproces in het haar voortschrijdt, verschillend zijn.

Bij de dieren ontdekte men het eerste de schimmel van den *herpes tonsurans*. BAZIN namelijk vond haar in 1853 bij het paard. Dit werd nader bevestigd door REYNAL in 1857. Bij het rund werd een dergelijke schimmel ontdekt in 1878 door MÈGNIN. Hij gaf haar den naam van *trichophyton epilans*.

Het *microsporum* werd eerst veel later in 1892 door SABOURAUD bij de dieren gevonden, namelijk bij een ziekte bekend onder den naam van *herpes contagieux des poulains*. Na dien constateerden ook andere onderzoekers haar menig keer. Bij

<sup>1)</sup> Thans is dit lijstje aangegroeid en kent men er bij den hond meerdere.

den hond werd ze het eerst door BODIN en ALMY in 1897 nauwkeurig bestudeerd en beschreven.

*Diagnostiek en differentieel diagnostiek.*

De meest praktische omschrijvingen van de gedaante der haarschimmels bij onze grote huisdieren, zeer geschikt om de verschillende vormen, de favus daaronder begrepen, mikroskopisch te onderscheiden, zijn wel die door MATRUCHOT en DASSONVILLE gegeven <sup>1)</sup>. Zij onderscheiden er een drietal: *teigne trichophytique*, *teigne faveuse* en *teigne de Grüby*. De eerste wordt veroorzaakt door het *trichophyton*, de tweede door het *achorion* en de derde door het *microsporum*.

Bij de *teigne trichophytique* vindt men om de basis van het haar rechtlijnige kettingen van grote mycelium-sporen, onderling gelijk (5 tot 12 m.m.M.) en voorzien van een duidelijken wand <sup>2)</sup>.

Bij de *teigne faveuse* ziet men eene parasiet, die zich vertoont in den vorm van gekronkelde kettingen, gevormd door onderling ongelijke mycelium-sporen, die nu eens groot zijn als die van het *trichophyton* en dan weder zeer klein. Voorts bezitten zij geen duidelijk omhulsel.

Bij de *teigne de Grüby* eindelijk vindt men om het haar eene ophooping van zeer kleive sporën (3 m.m.M) <sup>3)</sup>, die een onregelmatig mozaïek vormen en nooit in kettingen gerangschikt zijn, als bij de twee vorige.

De sporen, bedoeld in de laatste alinea, zijn die deelen van de parasiet, welke bij een mikroskopisch onderzoek het eerst en het best in het oog vallen. Er bestaat echter nog een

<sup>1)</sup> Bulletin de la Société centrale de Médecine Vétérinaire 1901: Problème mycologique relatif aux teignes.

<sup>2)</sup> Zij zijn ook vaak kleiner of iets groter.

<sup>3)</sup> Des spores mycéliennes. Volgens GEDOELST „expression impropre, „en ce sens que les articles qu'on désigne sous le nom d'endospores „mycéliennes ne constituent pas des spores proprement dites, c'est-à-dire „des organes de reproduction véritables au sens botanique du mot, mais „simplement des organes végétatifs capables en végétant de régénérer „le champignon”.

verborgen fijn mycelium *in* het haar zelve, dat hoofdzakelijk in de lengte-as ervan verloopt. Aan de uiteinden van de zijdelingsche vertakkingen van dat mycelium vormen zich *buiten* het haar de sporen. SABOURAUD toonde het eerst dit dradennet aan door het haar, tusschen object- en dekglas, in de kali liggende, even tot kookhitte te verwarmen en daarna stuk te drukken. Tusschen de overblijvende haarschubben is dan het dradennet te zien.

In de bovenstaande definitie van het *trichophyton* wordt gesproken van rechtlijnige kettingen *om* de *basis* van het haar. Gaat men wat hooger, dan is het mogelijk, dat men de schimmel alleen *in* het haar aantreft. Aan de basis dringt zij dan binnen en groeit in distale richting verder, zonder aan de oppervlakte van het haar te komen. Naar gelang men de parasiet uitsluitend *in* het haar aantreft of geheel *daarbuiten* heeft men den *trichophyton* verdeeld in een *tr. endothrix* en een *tr. ectothrix*. Het zuivere *endothrix*-type is bij de paarden, zoo ver ik weet, nog niet aangetroffen. Deze splitsing is echter niet volkommen door te voeren, omdat men de parasiet zoowel *in* als *buiten* de haarschacht vinden kan. Dit type van de schimmel heeft men den naam van *endo-ectothrix* gegeven.

Bij het *microsporum* is een dergelijke verdeeling niet toe te passen, aangezien deze schimmel steeds een *endo-ectothrix* is. Doch met betrekking tot hare sporen, het minder goed zichtbare dradennet buiten beschouwing latende, zou zij een *ectothrix* genoemd moeten worden. Wij zullen straks zien, dat de door mij waargenomen parasiet geheel beantwoordde aan de definitie van het *microporum*.

GEDOEGLST beschrijft de eigenschappen van het *microsporum* ter onderscheiding van het *trichophyton*, ongeveer als volgt:

- 1<sup>e</sup>. De afmetingen van de sporen, die bij het *microsporum* 2 à 3 m.m.M. bedragen, zijn bij het *trichophyton* 5 tot 7 m.m.M.
- 2<sup>e</sup>. De plaats, waar men bij het *microsporum* de sporen vindt, is uitsluitend de peripherie van het haar; bij het tri-

chophyton echter, althans de endothrix, liggen zij steeds in het inwendige van het haar.

3e. De rangschikking van de sporen is bij het microsporum onregelmatig; bij het trichophyton vereenigen zij zich tot kortere of langere draden.

4e. *In* het haar ontwikkelt zich het microsporum van boven naar beneden; het trichophyton doet dit juist in tegengestelde richting.

Deze laatste eigenschap, door BODIN ontdekt bij het nagaan van de ontwikkeling der ziekte in de huid van de cavia, is feitelijk voor het stellen der klinische diagnose van geen belang, doch zeer zeker mag zij beschouwd worden als een bewijs te meer voor het goede recht het microsporum als een afzonderlijke schimmel van het trichophyton te scheiden. Bij de laatstgenoemde schimmel geschiedt de ontwikkeling altijd van het wortelgedeelte uit naar datgene wat boven de huid uitsteekt, dus in de richting van den groei van het haar zelf. Van het microsporum zegt GEDOEELST op gezag van BODIN het volgende:

„Le parasite pénètre *de haut en bas*<sup>1)</sup> à l'intérieur du „poil dans la région du collet par un procédé encore imprécisé. „On constate alors dans le tissu pilaire les filaments fasciculés „émettant des ramifications latérales qui s'accroissent rapi- „dement. C'est à l'extrémité de ces ramifications que se for- „ment les spores par rapprochement des cloisons transversales „du mycélium. Comme ces ramifications sont nombreuses et „contourneés, les spores qui en proviennent se juxtaposent sans „ordre reconnaissable en une gaine continue où il devient „impossible de reconnaître l'indication d'un chapelet primitif „de spores”.

Wij zien, er zijn redenen genoeg om het microsporum als een afzonderlijke parasiet te beschrijven. Bij het nader be-

---

<sup>1)</sup> Ik cursiveer.

studeeren van den mikroskopischen bouw zal men nog meer bewijzen daarvoor kunnen vinden.

Gaan wij thans na hoe het gesteld is met het mikroskopische beeld van den herpes bij de Australische paarden.

Beziet men de haren uit de korst of die men aan den rand van de aangetaste plek uitgetrokken heeft, dan bemerkt men aan verreweg het meerendeel niets bijzonders. Zelfs mikroskopisch is dit het geval. Doch al zoekeude leert men er enkele onderscheiden, die aan het onderste gedeelte van de andere verschillen door hun meerdere dikte, onregelmatig profiel en hun mindere of geheel verdwenen elasticiteit. Het trekken er aan of het drukken met de mikroskopeernaald op zoo'n gedeelte is dikwijls voldoende dit te doen afbreken. De haren zijn dus daar ter plaatse bros. Doopt men zoo'n haar in chloroform en laat men dit verdampen, dan wordt het bedoelde gedeelte spierwit: het ziet er als met rijp beslagen uit. Deze haren zijn het, die men voor een mikroskopisch onderzoek of voor het aanleggen van culturen gebruiken moet. Bij deze zit het aangetaste deel nog aan het daarboven gelegene vast, terwijl de andere haren het in de wortelscheide hebben achtergelaten.

Neemt men de chloroformmethode ter opsporing der aange-  
taste gedeelten onmiddellijk te baat, bv. door de brokkelige her-  
peskorst voorzichtig in die vloeistof uit te pluizen en daarna de  
haren of deelen ervan op een voorwerpglas, liggende op een  
donkeren achtergrond, te laten drogen en wit worden, dan  
is de oogst rijker. Bij meerdere haren blijkt dan het zieke  
gedeelte, dat nog aan het in de herpeskorst omsloten deel  
vastzit, te klein om zonder hulpmiddelen te worden ontdekt.  
De voor het meerendeel in de haartzakjes achtergelaten zieke  
stompjes kan men slechts verkrijgen door de kaal geworden  
huidoppervlakte, bv. met een scherpen lepel, af te krabben  
en het krabsel in kaliloog te onderzoeken. Het is niet altijd  
gemakkelijk in zulk een geval de parasiet mikroskopisch aan  
tetoonen.

Beziet men de door chloroform wit geworden haarstompjes in 30—40 % kaliloog bij eene vergroting van minstens 300 maal, dan bemerkt men, dat het basale gedeelte van het haar bedekt is door eene lichtbruine scheide, bestaande uit tal van kleine ronde korreltjes ter grootte van 2 m.m.M. of iets meer. Zij liggen zonder enige orde opgehoopt en bevinden zich nooit *in* maar steeds om het haar. Nu eens is die laag dik, dan weer zeer dun, soms slechts bestaande uit één laagje van korrels, die als een mozaïek de haaroppervlakte bedekt. <sup>1)</sup> Deze korreltjes zijn de zoogenaamde sporen van de schimmel. De myceliumdraden in het haar kon ik somtijds in de oude kalipraeparaten waarnemen, na de haren door een lichten druk op het dekglas stuk te hebben gemaakt. Sporenop-hoopingen of kettingen ervan zag ik daarin nimmer.

Het gevondene beantwoordt dus aan de beschrijvingen hierboven voor het microsporum gegeven. Ook in de culturen zal de schimmel de eigenschappen daarvan blijken te bezitten.

#### Kweekproeven.

Het isoleeren van de parasitaire schimmel ging bij den door mij waargenomen herpes tonsurans vrij gemakkelijk. Het aangetaste gedeelte van een ziek haar werd daartoe op steriele wijze in kleine stukjes verdeeld en daarna wijd uit elkander op cultuurager uitgezaaid. Deze was bereid volgens het recept door SABOURAUD aangegeven:

Water.	100
Maltose.	5
Pepton.	0.80
Ager-ager.	1.40 <sup>2)</sup>

1) Zeer aardig wordt dit door SABOURAUD aldus uitgedrukt:

„*Le cheveu de tondante rebelle, entouré de ses sporules, ressemble à une baguette de verre enduite de colle et roulée dans du sable*“.

2) Volgens GEDOELST zijn voedingsbodems, vervaardigd naar het volgende recept, zeer aan te bevelen voor het verkrijgen van de schimmel in cultuur:

Glycerine, maltose, glycose of lactose.....	4
Pepton .....	1
Water.....	100
Ager-ager .....	1.50

Reeds na 24 uur kon men uit de geënte haarstukjes de uitgroeiente schimmeldraden bij bosjes in de omgeving zien voortdringen. Na 2 tot 3 dagen waren de haарresten geheel bedekt en omringd door een flink mycelium. Verscheidene van de aldus verkregen culturen bleken dan, zooals te verwachten was, niet rein te zijn; zij waren namelijk verontreinigd door bacteriën. Enkele ervan daartegen zagen er volkomen zuiver uit.

De myceliumdraden groeien zeer snel en schieten al verder in radiair verloopende stralen in de voedingsmassa vooruit, terwijl het centrale gedeelte, de oppervlakte van het geënte haarstukje, spoedig door een donzig wit pluche aan het oog onttrokken wordt. Uit de randzône van zoo'n oogenschijnlijk bacteriën-vrije cultuur, ver van de geënte plaats verwijderd, kan men vervolgens een stukje uitsteken om het verder als entmateriaal te gebruiken.

Wil men zich echter vooraf nader overtuigen of het volkomen vrij is van bacteriën, zoo kan men volstaan met het stukje cultuur fijn te wrijven op ager of in bouillon en den uitslag van deze proefneming af te wachten. Vreest men eene verontreiniging met andere even snel groeiende schimmels, dan is het noodig van het entmateriaal platen te gieten. Daartoe wrijft men een stukje van de uitgestoken cultuur op steriele wijze fijn in een reageerbuisje, verdeelt dit in bouillen en vermengt het vervolgens met ager om daarna platen te gieten. Dit enige malen herhalende, en steeds de kleinste culturen voor het verder enten gebruikende, kan men, indien gelijksoortige culturen verkregen worden, op de reinheid ervan vertrouwen.

*Maltose-pepton-ager* volgens *Sabouraud*. De groei gaat in dezen neutralen voedingsbodem vrij vlug: in het midden van een middelmatig ERLENMEIER'S kolfje geënt, bezit de cultuur na 22 dagen reeds een diameter van  $\pm 7$  c.M. Zij ligt als eene vaste koek op de ager en heeft een vrij effen oppervlak, waarin men van het centrum uit radiair verloopende strepen

kan waarnemen. Een fijn, schraal, wit dons bedekt haar en valt het beste op bij het schuinhouden van de cultuur. Het centrale gedeelte, de geénte plek, wordt ingenomen door een klein bergje, welks voet een weinig beneden het niveau is gezonken en waarvan de top versierd is met een wit donzig pluimpje. De cultuur groeit het beste nabij de oppervlakte en dringt nauwelijks een halven c.M. in de voedingsmassa, die langzamerhand een bruinachtige kleur verkrijgt.

*Zure glycerine aardappelwater-bouillon-ager*<sup>1)</sup>. De groei is hier iets weliger dan op bovenstaanden ager; de cultuur ligt echter meer in den voedingsbodem, terwijl de opper vlakte minder dons bezit. Fraaier zijn echter de ver vooruit schietende, straalsgewijs gerangschikte bundels van mycelium draden. Het centrale bergje is van een goede pluim voorzien. *Gewone glucose-bouillon-ager*. Op dezen alkalischen voedingsbodem is de groei in den aanvang minder rijk, maar wordt later even welig. De oppervlakte is meer fluweelachtig door het meerdere dons, en het centrale bergje is van een goed pluimpje voorzien. Vrijwel gelijk in waarde is de *gewone glycerine-bouillon-ager*.

In de laatste twee voedingsstoffen schieten de stralen van myceliumdraden niet zoo snel verspreid vooruit, doch schrijden als een compacte massa voorwaarts.

*Gewone bouillon-ager*. Ook deze alkalische voedingsbodem blijkt bruikbaar, doch staat bij de vorige in waarde ten achter.

Op oude agerculturen ontwikkelt zich wel eens na ongeveer 3 weken of wat later op enkele zeer willekeurig gelegen gedeelten ervan meer luchtmycelium, waardoor het oorspronkelijke fijne dons in eene luchtige wollige bekleeding verandert. Geleidelijk breidt zich dit dous uit, doch bedekt niet de geheele oppervlakte. Bij andere oude culturen verliest de oppervlakte de fijne beharing en verkrijgt daarvoor in de plaats een fijn korrelig of poeierig voorkomen. Ook verkrijgen de culturen,

---

<sup>1)</sup> Zeer geschikt voor malleusbacteriën; bestaande uit aardappelwater en niet geneutraliseerde karbouwenvleeschbouillon gelijke deelen ¼ % keukenzout, 1 % pepton en 4 % glycerine met 2 % ager.

uitgezonderd die opmaltose-ager, bij het ouder worden, duidelijk te zien bij het centrale bergje een geelachtige kleur.

*Gelatine.* De groei staat ten achteren bij de ager-bodems. Van een steek in de gelatine komt slechts het oppervlakkige gedeelte in ontwikkeling en geeft in de eerste dagen geen vervloeiing te zien. Daarentegen wordt de gelatine wel verteerd, zoodat er eene komvormige holte ontstaat. Na ongeveer eene week kan wel degelijk eenige vervloeiing worden waargenomen, welke daarna spoedig duidelijker wordt. Onderwijl groeit de schijnmel over de geheele oppervlakte van den voedingsbodem en vormt daar een viltachtig vliesje. De vervloeiing schrijdt nu gelijkmataig benedenwaarts tot alles in eene vloeibare massa is veranderd. Daar nu onderwijl de inhoud vermindert en het vloeistofniveau zakt, daalt ook de daarop liggende cultuurmassa en dat niettegenstaande de randen ervan vast zijn gekleefd aan den glaswand. Hierdoor ziet men boven de vervloeide gelatine de schijfsvormige thallusmassa in een eigenaardigen, benedenwaarts uitgestulpten zak veranderen.

*Aardappel.* Wrijst men op een aardappel een stukje van eene ager-cultuur fijn, dan ontstaan er na een paar dagen, bij gunstige temperatuur, witte vlekjes op de overgebleven brokjes ager. Daartusschenin en daaromheen is het oppervlak van den aardappel dof geworden. Na 5 of 6 dagen zijn de pluimpjes duidelijker, terwijl de bij de enting bestreken plek zich scherper afteekent en, op eene randzone van enige millimeters na, eene roodachtige tint aanneemt. Bij het ouder worden van de cultuur verheft deze zich een weinig boven het niveau, wordt roodbruin of donkerbruin van kleur en bezit aan hare oppervlakte eene zeer korte en fijne beharing. Slechts de ager-resten bezitten een duidelijk pluimpje.

Ten slotte vertoont de cultuurmassa, wanneer ze voordien niet is afgestorven, op onregelmatige wijze pleksgewijs eene eigenaardige, grillige, wormvormige plooing van hare oppervlakte.

*Bouillon.* Wanneer men kleine stukjes ager in gewonen cultuurbouillon uitzaait, verkrijgt men reeds na een paar dagen kleine, ronde kolonies van de schimmel. De bouillon zelve blijft daarbij, ook later, volkomen helder. Laat men deze kleine, afzonderlijke kolonies eenigen tijd op den bodem van het reageerbuisje met rust, dan groeien zij samen tot een wollige klomp van fijne draden. De groei gaat snel, steeds hooger stijgt de wollige massa en na een 20 tot 30 tal dagen bereikt zij het vloeistofniveau. Van den wand schuift dan een viltig vliesje over het oppervlak en bedekt dit ten slotte volkomen.

Schudt men de cultuur tijdens haren groei dikwijls, dan blijven de afzonderlijke kolonies lang geïsoleerd, terwijl men kans loopt, dat enkele daarvan aan den glaswand op de vloeistofgrens blijven hangen. Dan vormt zich uit deze laatste het viltige oppervlakte-vlies veel eerder. Zoo'n vlies bezit aan de bovenzijde aanvankelijk eene melkwitte kleur, terwijl de onderkant bruinachtig wordt. Later verkrijgt de bovenzijde een meer geelachtige tint, terwijl het dan gelijktijdig zijn fluweelachtig voorkomen verliest. Ook ontstaan er dan op enkele gedeelten van het vlies zeer grillig gevormde plooien.

In vleeschbouillon, zonder eenig bijnengsel, groeit de schimmel vrij goed. Beter wordt dit, wanneer men daaraan pepton toevoegt en het beste, indien men ook wat glycerine daarbij doet. In één procent peptonwater met  $\frac{1}{2}$  procent keukenzout laat de groei veel te wenschen over.

De schimmel groeit zoowel op een licht alkalischen als een licht zuren bodem uitmuntend. De gebruikelijke stoven-temperatuur schaadt haar echter zeer. Men kweekt haar het beste bij de Indische kamertemperatuur, welke tusschen  $26^{\circ}$  en  $30^{\circ}$ C. schommelt.

Vergelijken wij thans de uitkomsten onzer kweekproeven met die van anderen.

Vooreerst bestaat er weinig of beter geen wezenlijk verschil tusschen de makroskopische eigenschappen van het tricho-

phyton en het microsporum. In het algemeen gesproken zou men kunnen zeggen, dat het microsporum meer kleurstof op aardappel maakt en dit ook in staat is op agerbodems te doen, terwijl de moutagerculturen zoo schraal van een luchtmycelium kunnen voorzien zijn, dat men de oppervlakte kaal kan noemen.

GEDOEELST beschrijft de cultuureigenschappen van het *microsporum* aldus :

„Les microsporums se développent bien sur les milieux „peptonisés et glycosés, à réaction légèrement alcaline (0.05 „gr. pour 100 de soude), à la température de 33°. La glycose „peut être remplacé par le sucre inverti et par la maltose; „mais la saccharose n'est pas utilisée par ces champignons. „La pomme de terre constitue également un excellent milieu „de culture.

„Les caractères objectifs des cultures des microsporums „varient largement, de sorte qu'il est difficile d'y décrire des „aspects généraux communs. Les différentes espèces présentent néanmoins cette particularité d'excréter une substance „chromogène en culture sur pomme de terre; elles déterminent „tardivement la liquéfaction de la gélatine: cette liquéfaction „ne survient que du 18<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour.”

BODIN en ALMY <sup>1)</sup> beweren, dat dit laatste tusschen den 15<sup>den</sup> en 20<sup>sten</sup> dag gebeurt.

Het door mij gekweekte microsporum voldoet in de hoofdzaken aan de bovengestelde eischen, doch het gedijt ook uitstekend op een licht zuren bodem. Slechts de gelatinecultuur gaf vroeger eene vervloeiing te zien. Men moet echter in 't oog houden, dat de kamertemperatuur, waarbij in Indië op gelatine gekweekt wordt, belangrijk hooger is dan in Europa.

De makroskopische cultuureigenschappen worden door GEDOEELST aldus meer in bijzonderheden omschreven :

<sup>1)</sup> *Rec. de Medec. Veter.* 1897.

„Sur ager au moût de bière, la culture est particulièrement caractéristique. Après 15 jours à 30°, elle se présente sous la forme d'un gâteau arrondi, absolument glabre, continu, à surface souvent traversée de plis rayonnant autour d'un centre marqué par une petite élure. La coloration de cette culture varie du jaune à l'ocre rouge, suivant la teneur du milieu en maltose. Cette culture est tout à fait caractéristique du microsporum du cheval.

„Sur ager peptonisé à 1 % et glycosé à 3 %, il se forme en trois semaines une culture mesurant 5 à 6 centimètres de diamètre, surélevée, ayant l'apparence d'un gâteau jaunâtre, compact, glabre, traversé quelque fois par des plis rayonnants.

„Sur pomme de terre, il se produit une traînée surélevée, irrégulière, présentant de place en place de petits amas d'apparence vermiculaire et dont la coloration varie du jaune à l'ocre rouge. Autour de la culture apparaît une zone de 2 à 3 millimètres, où le substratum acquiert la même teinte que la culture."

De beschreven eigenschappen komen thans echter slechts gedeeltelijk met die van het door mij gekweekte microsporum overeen. Volkomen kaal waren mijne ager-culturen niet, terwijl de vorming van kleurstof slechts zeer matig plaats had. Mout-agerculturen kregen een bruine verkleuring van den voedingsbodem; bij de andere ager-culturen nam de thallus hoofdzakelijk in het centrum een geelachtige kleur aan. Ook kreeg het viltachtige vliesje op bouillon aan de onderzijde eene bruine kleur.

GEDOEELST beschrijft van het paard slechts één soort. In werkelijkheid heeft men meer variaties gekweekt. Zoo noemen NICOLLE en REMLINGER in hun *Traité de Technique microbiologique* een drietal, doch geven slechts van 2 eene korte beschrijving:

„Enfin le cheval présente trois microsporons..... L'un des microsporons du cheval occasionne l'herpès contagieux des jeunes poulains, facile à reproduire expérimentalement.

„Le parasite fournit, sur gélose au moût de bière, un duvet „blanc exubérant,.....<sup>1)</sup> et sur pomme de terre, une culture peu duveteuse, accompagnée de coloration jaune du milieu. Le second microsporon donne, sur gélose au moût de bière, des colonies vereuses, sans duvet,..... et sur pomme de terre, des amas sans duvet accompagnés d'une coloration jaune rouge du milieu. Le troisième microsporon est moins connu.”

Het door mij gekweekte micro-organisme komt dus met geen der beschreven overeen. BODIN EN ALMY geven bij de beschrijving van het door hen gevonden microsporum van den hond een tabel, waarin de cultuureigenschappen van dezen, die van het microsporum Audouini van het kind, het microsporum van het paard door DELACROIX-BODIN en dat door SABOURAUD beschreven, worden vergeleken. De twee afkomstig van het paard komen overeen met de beschrijvingen in de boven vermelde aanhaling. Ik zal hieronder de door BODIN en ALMY gegeven tabel overnemen en die aanvullen met mijne waarnemingen van de 3e parasiet bij het Australische paard.

	Microsporum Audouini de l' enfant.	Microsporum du cheval (DELACROIX- BODIN).	Microsporum du cheval (SABOURAUD).	Microsporum du cheval (Australien).	Microsporum du chien.
Ager au moût de bière.	Duvet blanc, peu abon- dant, disposé en cercles concentri- ques.	Culture nou- duveteuse, de couleur ocre rouge.	Duvet blanc.	Duvet très mince et pau- vre. Des vieil- les cultures sont brûna- tres.	Duvet blanc au centre. Duvet jaunâ- tre et en cer- cles concen- triques à la périphérie.
Ager mannité 13 % pept. 0.8 %	Tapis blanc duveteuse.	Culture gri- sâtre non du- veteuse.	Duvet blanc, moins abon- dant que sur le moût de bière.		Tapis duve- teuse blanc jaunâtre avec houppe blan- che centrale.

1) Cultuurkenmerken op gesuikerde ager laat ik hier weg, daar deze voedingsbodem nog niet door mij beproefd werd.

	Microsporum Audouini de l' enfant.	Microsporum du cheval (DELACROIX- BODIN).	Microsporum du cheval (SABOURAUD).	Microsporum du cheval (Australien).	Microspo du chien
Ager glucose ordinair, al- calin.				Mieux duve- teuse. Les vi- eilles cultures deviennent jaunâtre.	
Pomme de terre.	Duvet blanc, peu abondant. Coloration rouge brun de la pomme de terre.	Pas de duvet. Coloration de la pomme de terre en jaune rouge.	Culture peu duveteuse. Coloration jaunâtre.	Un duvet très mince, blanc. Coloration rouge brunâ- tre.	Duvet bl jaunâtre abondan Colorati brun roug tre de la p me de ter

### *Mikroskopische bouw der Culturen.*

Al de hierboven, tot nu toe besproken parasitaire schimmels rekent men tot de *Ascomyceten*. Dit onderdeel van de groote groep der schimmels kenmerkt zich door het bezit van conidiën en asci. De eerste zijn sporen, die door einddraden van het mycelium worden afgesnoerd, de laatste zijn sporenblassen of zakken, die eveneens sporen bevatten, *ascosporen* genoemd.

Een bijzondere groep van de Ascomyceten, in het werk van GEDOEGLST, „*plectascineés*” geheeten, onderscheidt zich van de andere door het bezit van kogelvormige fructificatielichamen, waarin men de asci of sporen-blassen vindt. Men noemt ze *peritheciën*.

Zoo'n rijp perithecium is opgebouwd uit eene verzameling van asci, meer of minder nauwkeurig omsloten door een omhulsel. Naar gelang nu van den bijzonderen bouw dezer fructificatie-organen verdeelt men de ascomyceten in kleinere groepen. Bij één daarvan, de *gymnoasci* is het omhulsel, dat de asci-verzameling omsluit, zeer onvolledig en bestaat het uit een los weefsel van onvruchtbare schimmeldraden. Het is bij deze ondergroep, dat men de specifieke,

parasitaire huid- en haarschimmels heeft moeten indeelen. <sup>1)</sup>

De conidiën-vorming verraadde sedert geruimen tijd reeds, dat deze parasieten in de groep der ascomyceten thuis behoorden. Bij geen der andere grote schimmelgroepen vindt men deze wijze van vermenigvuldiging. De meer nauwkeurige indeeling bij de gymnoasci echter heeft eerst in den jongsten tijd plaats kunnen vinden. 't Zijn MATRUCHOT en DASSONVILLE, die zich op dat gebied hebben verdienstelijk gemaakt door hunne vergelijkende studiën over de trichophytons, meer in het bijzonder die van het paard, en den *ctenomyces serratus*, een sprophiet, die tot de gymnoasci behoort <sup>2)</sup>. Kort daarna werd hunne uitspraak nader bevestigd door het vinden van een zeer merkwaardige huidparasiet van den hond, die ook op herpes gelijkende haarlooze plekken teweegbrengt <sup>3)</sup>. Ik wensch hier deze studiën te refereeren, omdat daaruit zal blijken, dat onze haarschimmels, door het geheel of gedeeltelijk verlies van hun vermogen om hogere fructificatie-organen te vormen, beschouwd moeten worden als onvolmaakte gymnoasci, een toestand, die waarschijnlijk ontstaan is door eene eenzijdige aanpassing aan huone parasitaire levenswijze. Gelijktijdig opent zich een gelegenheid eens nader kennis te maken met den mikroskopischen bouw der schimmelculturen in het algemeen, alvorens over te gaan tot mededeeling der bijzonderheden van het bij de Australische paarden aangetroffen microsporum. Ook zal men dan nader de waarde leeren kennen van bepaalde organen, wier beteekenis lang onbekend is geweest.

<sup>1)</sup> *Bulletin de la Société Centrale de Méd. Vét. 1902 sur les teignes du chien.*

<sup>2)</sup> Een volledige algemeen erkende indeeling der schimmels schijnt nog niet te bestaan, zij variërden in de door mij nageslagen werken nog al eens. Ik volg daarom gemakshalve die in GEDOEGLST's werk aangeven.

<sup>3)</sup> *Bulletin de la Société Centrale de Méd. rét. 1901. Problème mycologique relatif aux teignes.*

Het hoofddeel van een schimmelcultuur wordt gevormd door een dicht ineengevlochten dradennet, het *mycelium*, dat een meer of minder vast samenhangend lichaam vormt, den *thallus*. Het mycelium-net is een vegetatief orgaan, waarvan de vruchtbare einddraden boven het oppervlak kunnen uitslepen en kleine ronde of meer langwerpige lichaampjes afsnoeren. Deze laatste worden *conidiën* genoemd en moeten dienen om de schimmel over een groter gebied uit te zaaien. De conidiën-afsnoerende draden kunnen al of niet vertakt zijn, terwijl de conidiën zelve in groepen of ieder afzonderlijk, daarop bevestigd zitten door een zeer klein voetje (Plaat I, a.). Dit type vindt men bij verschillende *trichophytons*, doch is tot heden nog bij geen enkel *microsporum* aangetroffen. Bij het laatste vindt men uitsluitend het zoogenaamde *acladium-type*. Dat is een onvertakte draad, opgebouwd uit cellen, die ieder voor zich één of twee zijaartsche uitstulpingen kunnen vertoonen, waarin een gedeelte van den inhoud overgaat (Pl. I, b.). Die uitstulpingen blijven klein, groeien niet uit tot draden, maar worden door een tusschenschotje van de moedercel afgescheiden. Zoo vormen zich meer of minder langwerpig ronde lichaampjes, die met een klein facetje op de moedercel zijn vastgehecht, met deze slechts los verbonden zijn en gemakkelijk afvallen. Men treft het *acladium-type* ook bij de *trichophytons* aan. Bij den *favus* vindt men zulke duidelijke conidiëndraden als boven beschreven niet.

De vertakte conidiëndragers van het eerst beschreven type kunnen in plaats van ieder afzonderlijk, verspreid, in groepjes vereenigd voorkomen, zoals bij het *trichophyton* van het paard door MATRUCHOT en DASSONVILLE voor hunne vergelijkende studiën gebezigt. Zij vormen dan kleine struikjes, die van de Fransche onderzoekers den naam ontvingen van „*buissons conidiens*” (Pl. I, d.). Zij zullen blijken overgangsvormen te zijn tot een hogere wijze van fructificatie, die behalve aan deze schimmel ook eigen is aan den *ctenomyces serratus*.”

Deze laatstgenoemde schimmel, geen huidparasiet, maar een saprofiet, die op paardennest te vinden is, geeft in kunstmatige culturen behalve de conidiën-dragers, nog andere, hogere fructificatie-vormen te zien. Men vindt bij haar namelijk ook peritheciën en wel twee soorten.

Ten eerste de *echte, klassieke* Pl. I, e.) voor de ascomyceten kenmerkende, die de ascî bevatten, en daarnaast een tweede soort, de zoogenaamde „*fruits conidiens*.” Deze bezitten in plaats van de ascî met hunne daarin vervatte askosporen, in het centrum bosjes conidiën-afsnoerende draden. Beide fructificatie-organen hebben volgens de Fransche onderzoekers hetzelfde uiterlijk, diezelfde grootte en zijn van denzelfden oorsprong; slechts de inhoud verschilt. Het zijn rondachtige lichaampjes van ongeveer  $1\frac{1}{2}$  millimeter en sneeuwwit van kleur. De wand bestaat uit een los weefsel van draden met wijde mazen, aan welks peripherie men eigenaardige *versieringen* aantreft, nml. kurketrekkervormig gewonden spiralen en kamvormige ornamenten.

Behalve deze twee fructificatie-vormen bezit de ctenomyces ook de „*buissons conidiens*,” verzamelingen van sterk vertakte en overvloedig conidiën-afsnoerende draadjes. Zij liggen echter bloot, zijn niet door een mazig los weefsel van steriele draden met versieringen bedekt en vormen dus den overgaang tusschen de verspreide conidiën-dragers en de „*fruits conidiens*”

Bij zeer oude trichophyton culturen vonden MATRUCHOT en DASSONVILLE eindelijk naast de „conidiën-struiken,” reeds vermeld, ook zulke conidiën-vruchten. Het waren rondachtige bolletjes van  $1\frac{1}{2}$  m. doorsnede, bestaande uit een centraal liggende ophooping van conidiën, omgeven door een mantel van draden, voorzien van versieringen, welke laatste echter in vorm gedeeltelijk verschilden van die des ctenomyces. Zij bestonden namelijk uit spiraalvormig gewonden en haakvormig vertakte draadjes. [Pl. I, c.]

Een vergelijkende tabel volgt hieronder:

<i>Ctenomyces serratus</i>	verspreide onbetwist een Gymnoascus.	conidiën-	conidiën-	peritheciën	peritheciën
		hyphen	struiken	met conidiën	met asken
<i>Trichophyton equinum</i>	id.	id.	id.	id.	geen.

Zonder nog op de verdere overeenkomst tusschen andere voor de instandhouding van de soort dienende organen te wijzen, blijkt uit het bovenstaande reeds hoe nauw verwant het parasitaire trichophyton en de saphrophytisch levende ctenomyces onderling zijn. Behoort de laatste door zijn *echte* peritheciën onbetwist tot de gymnoasci, dan ook de trichophytons, en niet minder de microsporums en vermoedelijk de achorions.

Eene nadere bevestiging van deze door MATRUCHOT en DASSONVILLE bewezen stelling was de vondst van een tot heden totaal onbekende parasitaire haarschimmel bij den hond, die, op herpes tonsurans gelijkende veranderingen teweeg brengt. Deze zeldzame parasiet, die eveneens kenmerken van verwantschap toont met de reeds vermelde huidschimmels, maakt in cultuur gemakkelijk peritheciën. Uit dat fructificatie-orgaan met zijn *stekelige* versieringen, losmazigen wand en een inhoud van echte asci blijkt de plant ook te behooren tot de gymnoasci. Ter eere van EIDAM, den verdienstelijken onderzoeker van den ctenomyces serratus noemden MATRUCHOT en DASSONVILLE haar *Eidamella spinosa*.

Hierboven was telken male reeds sprake van versieringsorganen, die aan de uitwendige zijde van den lossen wand der peritheciën te vinden zijn, n.l. spiraalvormig gewonden draden, haakvormig vertakte hyphen en kamvormige ornamenten. Uit de beschrijvingen van de „conidiën-vruchten“ en peritheciën heeft men ze als een integreerend deel van den losmazigen wand leeren kennen. Het zijn dus eigenlijk organen, die met de reproductie van een nieuwe plant slechts indirect iets hebben uit te staan. Men vindt ze bij trichophyton en microsporum ook verspreid in de cultuur en kan ze dan opvatten als overblijfselen, als mislukte pogingen van de schimmel om „conidiën-vruchten“ of peritheciën voort te brengen. Zijn ze op den wand dezer organen talrijk en krach-

tig, duidelijk ontwikkeld, niet zoo mooi vindt men deze ornamenten in de cultuur verspreid terug. Dikwijs zijn ze dan slechts flauw aangegeven.

De andere bijzonderheden van de schimmelculturen zullen wij nader leeren kennen bij de hier volgende bespreking van het mikrosporum der Australische paarden.

*Mycelium.* Zoowel op vaste als op vloeibare voedingsbodem wordt het grootste gedeelte van de cultuur gevormd door het mycelium, dat uit een warnet van dooreengevlochten schimmeldraden bestaat. Dit netwerk bezit geen bijzondere structuur, doch in de aardappelculturen kan men toch iets ontdekken, wat eenigszins daarop aanspraak kan maken. Men ziet namelijk het mycelium tusschen de met amyrum gevulde cellen van den knol verloopen en op enkele plaatsen daar binnen dringen om in de cel eene dicht kluwen te vormen. Pluispräparaten van zoo'n cultuur met 40% kalioplossing behandeld geven doorgaans mooi het bovenstaande te zien.

De myceliumdraden, die een vrij constante dikte van 3 mm. bezitten, zijn door tussenschotten in segmenten verdeeld, die ieder voor zich één cel schijnen te vormen. Men vindt de septa nu eens regelmatig om de 5 mm. of iets meer, dan weer op grotere afstanden, het dubbele, drievoudige ervan bedragende of nog groter. Terwijl de wanden van den schimmeldraad steeds gemakkelijk te zien zijn, is dat niet altijd het geval met de gemelde tussenschotten. Eveneens is het niet altoos mogelijk het protoplasma in de segmenten waarteneem, daar dit volmaakt hyalien kan zijn. Daar waar het protoplasma een meer korreligen bouw vertoont, gaat zulks beter. Het beste leenen zich daartoe de bouillonculturen. Het is dan ook dikwijs mogelijk vacuolen in het plasma waar te nemen. Kernen kon ik echter nimmer herkennen. De gewone kleuringsmethoden, ook die volgens *Gram* en *Weigert*, geven in gedroogde praeparaten vrij goede beelden.

De myceliumdraden zijn vele malen vertakt. Dit geschiedt doorgaans in tweeën. Doch ook voorbeelden van een vertakking in drieën werden door mij gevonden, bijv. in een 8 dagen oude moutagercultuur, (Pl. II fig. 2, c en b). Zoo'n vertakking kan zeer eenvoudig tot stand komen, doordat één der segmenten een zijdelingschen uitlooper krijgt, die aanvankelijk tepelvormig, klein en smal, bij het langer worden in dikte toeneemt om eindelijk even breed te worden als de hoofddraad. De inwendige ruimte van den neuen draad kan zeer lang in open gemeenschap blijven met de moedercel; in de nieuwe hyphe ontbreken dan ook de tusschenschotten. Wat voor wonderlijke cellen men dan verkrijgen kan, leeren o. a. de figuren *d.* en *e.* Een type van een drieledige cel, ontstaan door een dichotomie, wordt in figuur *b.* voorgesteld.

De einddraden van het mycelium zijn in de nabijheid hunner uiteinden gewoonlijk vrij van tusschenschotten, dus anders dan in fig. *a* afgebeeld wordt. Het protoplasma is erg korrelig, de vrije punt zelve daarentegen hyalien en sterk lichtbrekend. De vorm van de laatste is, gelijk de beide schetsen zulks aangeven, meestal aferond en eenigszins toegespitst. Zij kan echter ook een meer kolfvormige, hartvormige of bolronde gedaante aannemen.

Het mycelium van het microsporum onderscheidt zich in het bijzonder van dat der andere schimmels door het bezit van eigenaardige kolfvormige cellen, gelijk deze in fig. *d.* (de topcel) en verder in fig. *f.* en *g.* zijn afgebeeld. Het dunne einde van zoo'n cel is op het gezwollen gedeelte van de andere ingeplant; rijen van 3, 4 of meer cellen, alle op de zelfde wijze aan elkander gehecht, worden gemakkelijk gevonden. Deze kolfvormige cellen zijn vrij groot. In het lange dunne gedeelte ervan ontstaan na eenigen tijd tusschenschotten, die ten slotte ook het gezwollene gedeelte van het overige afscheiden [fig. *h.*].

Ook is het mogelijk, dat men in plaats van deze kolfvormige

verdikkingen, bolronde verwijdingen ziet optreden in het verloop van den draad. Zij kunnen nu eens ontstaan in het midden van een segment (fig. *e*), slechts één enkele alleen of verscheidene naast elkander, door kleine normale gedeelten van de hyphe onderling gescheiden (fig. *i*), dan weer aan de uiteinden er van. In fig. *i* ziet men ook afgebeeld hoe twee aan elkander grenzende uiteinden van cellen beide bolvormig zijn gezwollen. Deze uitbochtigen van den celwand zijn direct te onderscheiden van de reeds beschreven kolfvormige verdikkingen, behalve door de zuiverheid van den vorm, ook door hun meerdere grootte. De laatste zijn op hun grootste breedte  $\pm$  7 mmM., de eerstgenoemde bezitten een doorsnede van 12 tot 14 mmM.

*Chlamydosporen.* Prof. OUDEMANS geeft in diens werk over Plantkunde de volgende omschrijving: cellen »door de vorming van tusschenschotten in hyphen ontstaan, van een dikken wand voorzien en met het vermogen bedeeld om, onder gunstige omstandigheden, te kiemen en een nieuwe plant voort te brengen.”

*Groote*, meestal eenigzins geïsoleerd liggende chlamydosporen ontstaan in het algemeen bij de schimmels in een verwijde gedeelte van de hyphe. Het protoplasma, dat zich uit de omgeving daarin verzamelt, wordt van de aangrenzende deelen gescheiden door een paar schotten, waarna de wanden van de dus gevormde cel belangrijk in dikte toenemen. Zoo'n chlamydospoor schijnt ten koste der naastbij zijnde segmenten te leven; deze sterven ten minste spoedig af en maken daardoor de sporen vrij.

Bij het microsporum ontstaan zij in de kolfvormige gedeelten der hyphen (fig. *g*, *h*). Of ook de grotere, bolronde verwijdingen, naast de kolfvormige in 8 dagen oude moutagerculturen te vinden, daartoe aanleiding geven, heb ik niet kunnen nagaan.

Een kleiner soort chlamydosporen ontstaat, doordat een gedeelte van een hyphe zich in korte segmenten verdeelt, en

ieder stukje een veelhoekigen vorm aanneemt en in een spore verandert [fig. f.] Eenige daarvan kunnen, met elkander vergroeiend, een samenhangend geheel vormen [fig. k.] Deze kleine sporen beschrijft GEDOEELST onder den naam van „endo-conidiën,” een andere naam voor chlamydosporen.

Bij het microsporum van het Australische paard zag ik nog eene andere wijze van sporenvorming, die ik onder deze rubriek meen te moeten plaatsen, daar ze mij slechts eene variatie van de beschreven endoconidiën-vorming toeschijnt. Een gedeelte van een hyphe n. l., dikwijls kort bij het eindstuk, maar ook wel midden in den draad gelegen, vertoont eene reeks van kleine, ronde, als de kralen van een parelsnoer naast elkander liggende verwijdingen. Geen septa scheiden aanvankelijk de kamertjes van elkander, waaruit blijkt dat men dus nog met eene enkele cel te doen heeft [fig. l]. Eerst later ontstaan deze en waarschijnlijk over de geheele lengte tegelijk; de nieuwe celletjes ronden zich dan meer af en vormen een ketting van sporen [fig. m].

Een dergelijke sporenvorming vind ik ook opgegeven bij het *trichophyton faviforme* en beschreven als conidiën. Daar zij bij mijn Microsporum niet altijd aan een einddraad ontstaat, maar ook midden in het verloop van een draad, acht ik het beter van chlamydosporen te spreken.

*Conidiën.* Wat men hieronder te verstaan heeft, werd reeds medegedeeld. In mijn culturen vond ik de conidiën-hyphen slechts spaarzaam vertegenwoordigd. Zij waren eveneens slechts schraal van conidiën voorzien. Fig. n. stelt dergelijke hyphen met hun conidiën voor. Zooals men ziet zijn ze onvertakt, terwijl de vruchtjes zonder voetstuk direct op de moedercel zijn geplaatst. Het is dus een *acladium-vorm*, in het bijzonder eigen aan het microsporum.

Naast deze conidiën vindt men in de culturen nog eigenaardige lichamen, welke men ook tot de conidiën rekent. Het zijn spoelvormige vormsels, opgebouwd uit meerdere cellen en door middel van een klein steeltje op een einddraad

van het mycelium vastgehecht. De inhoud is dikwijs zeer korrelig. Bij het microsporum van het Australische paard zijn de wanden en tusscheuschotten, evenals bij dat van den hond door BODIN beschreven, zeer dik. Verder is de topcel voorzien van kleine uitsteeksels, die soms spits en dikwijs meer afgerond zijn. De steel, waarmede zij aan den draad zijn bevestigd, kau het zelfde uiterlijk bezitten als de cellen, die de samengestelde conidie vormen. Fig. *o*. geeft verschillende voorbeelden van deze lichaampjes. De grootte van een tweetal in cijfers uitgedrukt is als volgt:

Lengte = 77 mmM; grootste doorsnede = 17 mmM.  
 „ = 115 „ ; „ „ = 25 „

Zij kunnen dus zeer uiteenloopen.

Behalve deze spoelvormige conidiën vond ik in mijne ager-culturen ook groote ronde cellen met dikken wand en korreligen inhoud (fig. *q*). Aanvankelijk dacht ik te doen te hebben met vrijgekomen gewone chlamydosporen, doch vond dit niet waarschijnlijk, toen ook buitengewone groote werden aangetroffen. Al spoedig bleek mij, dat zij dan ook van anderen oorsprong waren. Zij ontstonden namelijk zijdelings van een hylle gelijk fig. *p*. en *r*. dit in schets aangeven. De grootte kan, zooals reeds werd medegedeeld, zeer uiteenloopen; ik vond er die een doorsnede hadden van 18 tot 30 mmM, doch ook enkele van 70 mmM. Aangezien ik bij eenige aan de vrije zijde, dus afgekeerd van de plaats, waarmede zij aan het mycelium waren verbonden, een hylle zag ontspringen, vermeen ik deze cellen niet tot de conidiën te mogen rekenen. Hoogst waarschijnlijk hebben wij hier met een soort chlamydospoor te doen. Zij gelijken in vorm veel op cellen, bij het *trychopihyton faviforme* als *oidiën* beschreven.

*Versieringen.* Hiervan vond ik hoofdzakelijk slechts één soort duidelijk vertegenwoordigd, namelijk het *kamvormig versiersel*. Fig. *s* geeft een voorbeeld daarvan.

Cook flauw spiraalvormig gebogene hyphen kon ik in de culturen vinden, doch vermoed, dat dit iets toevalligs is en

ze niets te maken hebben met de vormsels, welke men als versieringen van den wand der perithecien heeft leeren kennen.

*Entproeven.*

Met een weinigje van de op aardappelen verkregen culturen werden op de kroepvlakte van een Australisch paard verschillende entingen verricht, zoowel na voorafgaande verwijdering der haren als zonder dat. Door flink wrijven werd het materiaal in innig contact gebracht met de opperhuid. Reeds na een week vormden zich korsten van asbestachtige schubben. De na enting ziek geworden plekken breidden zich langzaam uit en werden zoo groot als een rijksdaalder. Zij vertoonden hetzelfde klinisch uiterlijk als de vroeger reeds beschrevene, genazen na  $\pm$  6 weken tot 2 maanden van zelf.

Ook een enting verricht aan het oor van een cavia, door dit aan de buitenzijde flink in te wrijven met een weinigje cultuur, viel positief uit. De gansche vlakte begon sterk te schubben en werd volkomen haarloos. Na een maand genas de aandoening.

---

## **Eene geval van uveitis malleotica bij een paard,**

DOOR

**J. DE HAAN.**

---

**Kwade droes van het oog** schijnt tot de hoogst zeldzaam waargenomen aandoeningen te behooren, althans mededeelingen daarover komen in de literatuur uiterst spaarzaam voor. RICHTER <sup>1)</sup> beschrijft een kwaaddroeze granuleerende hoornvliesontsteking bij een paard. De cornea vertoonde aan de scleraalgrens bij den buitenooghoek een ongeveer 12 mM. lang en 5—7 mM. breed ulcus, van grijs tot blauwroode kleur, met een hobbelige en weinig boven de omgeving uitstekende granuleerende oppervlakte, waarop grijze tot grijsglele gierstkorrel- tot speldeknopgroote korreltjes voorkwamen, die na 1—2 dagen in verval overgingen en kleine zweertjes achterlieten. Twaalf uren na de inspuiting van malleïne, waardoor de diagnose van malleus werd vastgesteld, was het ulcus groter en rooder dan daarvoor en terwijl vóór de inspuiting slechts enkele der genoemde korreltjes op de oppervlakte konden worden waargenomen, bleek nu de helft der oppervlakte naar den binnenooghoek toe daarmede bezaaid. Ongeveer 36 uren na de inspuiting was het oude beeld weer teruggekeerd. Dit geval, waarvan alleen de mededeeling in referaat te mijner beschikking stond, wordt ook besproken door NOCARD en LECLAINCHE <sup>2)</sup>, die de verzekering geven dat „le diagnostic „bactériologique est assuré par le professeur SCHÜTZ”.

<sup>1)</sup> RICHTER. Ein Fall van Augenrotz beim Pferde. Jahresbericht der Veterinärmedicin 1896.

<sup>2)</sup> NOCARD et LECLAINCHE. Les maladies microbiennes des animaux.

Verder vond ik nog een mededeeling van STRZEMINSKI <sup>1)</sup> omtrent een veearts, die met aan kwaden droes lijdende paarden in aanraking was geweest, bij wien in de conjunctiva van een der onderste oogleden een knobbeltje ontstond. Dit werd uitgesneden en bij mikroskopisch onderzoek bleken daarin kwade droes-bacillen aanwezig te zijn. De zieke plek werd met den galvanocauter uitgebrand, waarop genezing volgde.

Met deze twee gevallen is eigenlijk de casuïstiek van den kwaden droes van het oog uitgeput, ten minste voor zoover ik heb kunnen nagaan. Wel bestaat er nog een mededeeling over den uitslag van een experimenteel onderzoek, ingesteld door GALTIER <sup>2)</sup> omtrent de vraag of de bacillen van den kwaden droes door de conjunctiva heen het lichaam kunnen binnendringen. Om dit na te gaan bracht hij bij 42 caviae een oogje-vol malleus-bacillen in den conjunctivaalzak en zag daarna bij 22 dieren infectie optreden. De conjunctiva vertoonde zelf dikwerf geen veranderingen, maar in de halsklieren, de longen, de lever en milt ontwikkelden zich kwade droes-knobbels. Ofschoon uit een theoretisch oogpunt dit onderzoek van veel belang moet worden geacht, is het toch zeer de vraag of algemeene kwade droes dikwerf op die wijze ontstaat, daar toch wel bijna nooit de smetstof in zoo groote hoeveelheid in den conjunctivaalzak geraakt.

De groote zeldzaamheid dan van het voorkomen van oog-kwaden-droes maakt de volgende waarneming belangrijk.

Bij een van kwaden droes verdacht troepenpaard had zich langzamerhand op één oog een aandoening ontwikkeld, die wel enige overeenkomst vertoonde met de bij paarden voorkomende maanblindheid van het oog, ofschoon de mogelijkheid van een kwaaddroeze besmetting geenszins door den militairen paardenarts W. VAN DER BURG werd buitengesloten..

1) STRZEMINSKI. Ein Fall von primairem Rotz auf die Conjunctiva. Ref. in Jahresbericht der Veterinärmedicin, 1901.

2) GALTIER. Ueber die Aufnahme von Contagien durch die Conjunctiva. Jahresbericht der Veterinärmedicin, 1899.



## Verklaring der platen.

### Plaat I.

- a. Hyphen met gesteelde conidiën van het trichophyton, één vertakte en één onvertakte (volgens BODIN).
- b. Hyphen met ongesteelde conidiën, aecadiumvorm, van het trichophyton en microsporum (volgens GEDOELST en volgens BODIN-ALMY).
- c. Versieringen: haakvormige vertakkingen, een kamvorm en een spiraal van het trichophyton (volgens MATRUCHOT en DASSONVILLE).
- d. Een „buisson conidiën" zonder sporen van het trichophyton (als boven).
- e. Peritheciën van den Ctenomyces Serratus (als boven).
  - α. Een groepje ervan.
  - β. Enkele daarvan vergroot.
  - γ. Een ascus uit een perithecium met zeven sporen en een vrije spoor.

---

### Plaat II.

Fig. 1 Een paardehaar, omgeven door een scheide van zoogenaamde „spores mycéliennes".

Fig. 2 Verschillende groei- en fructificatievormen van het microsporum Audouinii, afkomstig van een Australisch paard. Zie verder tekst.

---

Plaat I.

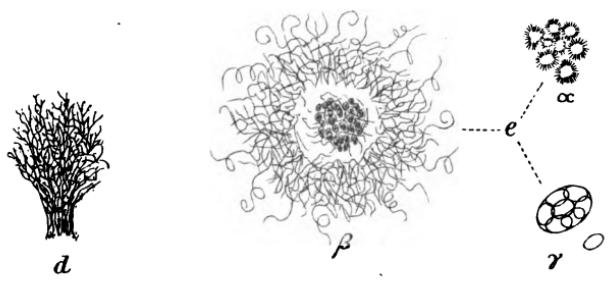
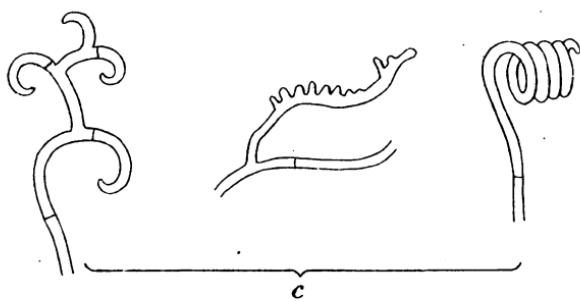
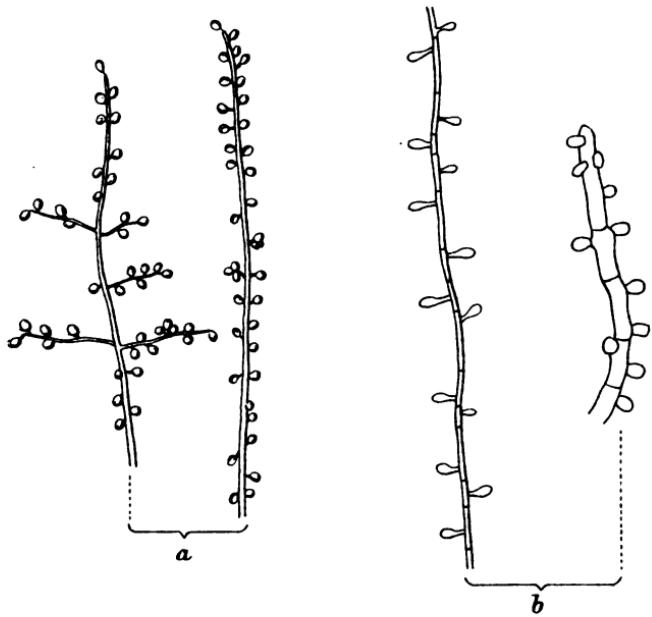




Fig. 1.

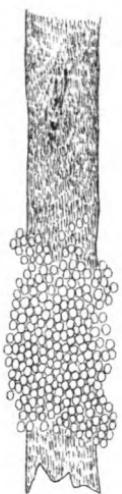
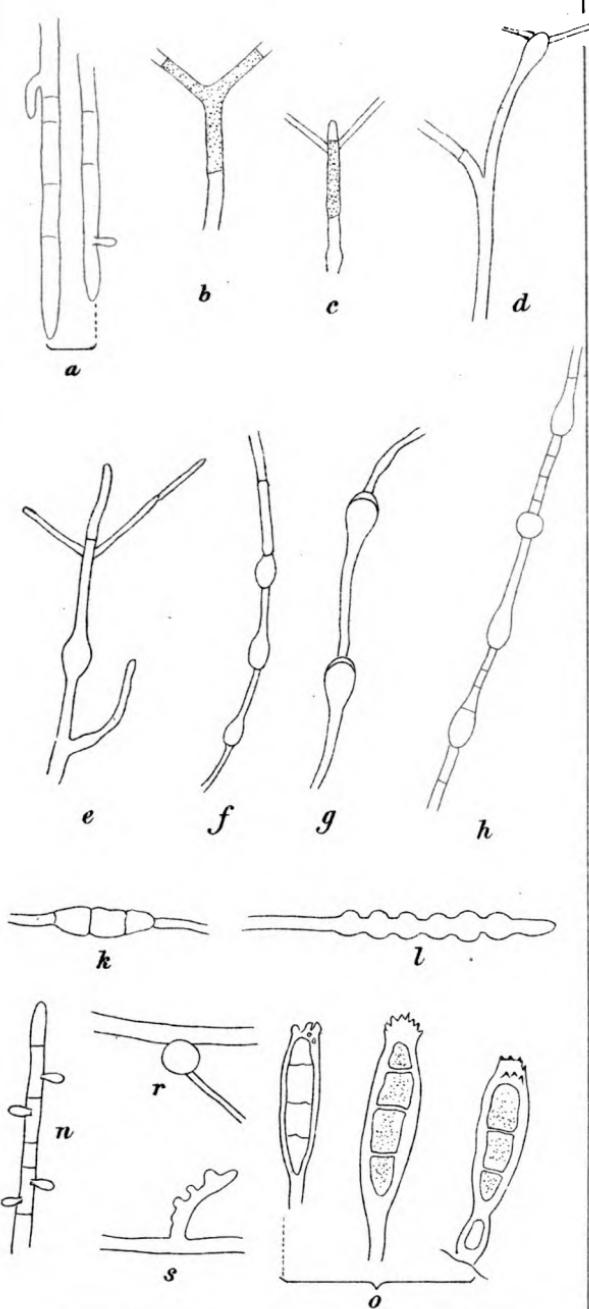


Fig. 2.





Het hoornvlies was troebel en in de voorste oogkamer bevond zich op den bodem een exsudaat, dat weinig vloeibaar scheen. Toen het vermoeden van kwaden droes zekerheid was geworden, werd het paard afgemaakt en het bedoelde oog tot nader onderzoek aan het Laboratorium afgestaan. Hierbij bleek, dat op den bodem van de voorste oogkamer een min of meer taaie massa lag, die zich in dunne laag ook over een deel der achtervlakte van het hoornvlies uitbreidde. In het temporale gedeelte van de iris waren aan de achtervlakte reeds met het bloote oog een zestal grijsgroene speldeknopgroote tuberkeltjes te zien, gelegen te midden van een exsudaatmassa, die zich een eindweegs ook op de chorioidea voortzette. Bij mikroskopisch onderzoek van het geharde oog bleken de *iris*, het *corpus ciliare* en de *chorioidea* de zitplaatsen van een aantal kleine tuberkeltjes en een infiltraat, waarvan de cellen zoo dicht op elkander lagen, dat het niet gelukte, daarin kwade droes-bacillen te vinden. *Zij werden evenwel in reine cultuur gekweekt uit het aanwezige versche exsudaat.* Ook de scleraalgrens van de cornea bevatte een groot aantal leucocyten.

Het is niet waarschijnlijk, dat de smetstof van buiten af het oog is binnengedrongen. Vermoedelijk heeft de kwade droes, die in zijn geheele verloop zoo velerlei punten van overeenkomst heeft met tuberculose, ook nog dit met deze ziekte gemeen, dat onder niet nader bepaalde omstandigheden metastasen kunnen optreden in den tractus uvea lis.

---

# **Wormfibromen en Filaria-embryonen in het bloed.**

DOOR

**J. DE DOES.**

---

Onder de vele praeparaten, door den Gouvernements veearts HELLEMANS uit Oost-Java toegezonden, bevonden zich ook eigenaardige wormfibromen. Een mikroskopisch onderzoek hiervan leerde mij behalve den bouw ook nog eene nieuwe aannemelijke verklaring kennen voor de aanwezigheid van filaria-embryonen in het bloed van *runderen*. Meermalen werden deze embryonen, zoowel door genoemden collega als door mij, en zeker ook door anderen, bij het zoeken naar bloedparasieten aangetroffen. De volgende inlichtingen werden mij verstrekt.

Onder de borstspieren en ook onder de rechte buikspier vindt men *alleen* bij het rund in het bindweefsel en dikwijs in eene komvormige uitholling in het borstbeen een knobbeltje van groote van eene erwjt tot een flinken knikker. Meestal trefst men er meerdere aan, onderling verbonden door eene vaste bindweefselmassa. Zoo zijn er wel meer dan tien bij één dier gevonden. Er bestaan zoowel harde als elastische knobbels. Op doorsnede blijken zij eene dikke kapsel en een gele kern te bezitten. In die kern bevindt zich een kluwen van doorschijnende draden, op hare plaats gehouden door een netwerk van bindweefselstrooken. Dit is de reden, waarom het kluwen niet in zijn geheel uit den tumor te verwijderen is, maar slechts bij stukjes en brokjes. Mikroskopisch blijken deze gedeelten van een filariaächtigen worm te zijn, waaraan men duidelijk de chitinehuid met ribben en de uteri gevuld met

eieren en embryonen kan onderscheiden. Collega Hellemans zag de stukjes van den worm zich nimmer bewegen, ook niet wanneer ze onmiddellijk na het slachten te voorschijn waren gehaald. Verder gelukte het hem niet een kop- of staartgedeelte te vinden. Bij de knobbels, die hunne elasticiteit hadden verloren, verkreeg de worm een gele kleur, terwijl hij tevens verkalkte.

Een onderzoek der mij toegezonden praeparaten bevestigde volkomen het bovenstaande. Het zijn erwt-, boon- tot kleinokkernootgroote witte tumoren, die in meer of minder groot aantal in een vaste bindweefselmassa besloten zijn. De gestalte dezer knobbels, bij de kleinste bolvormig, is bij de grootere meer gestrekt en daarbij aan twee tegenovergestelde zijden in de lengterichting aangeplat. Op doorsnede zijn ze naar den ouderdom in 3 categorieën te verdeelen.

De jongste en weekste blijken uit eene kapsel te bestaan, die een tot een kluwen gewonden draadvormig lichaam omsluit. Snijdt men die kapsel aan, dan puilt de inhoud naar buiten, een wrong van slingers baant zich door de gemaakte opening een weg. Bij de knobbeltjes, waarover ik te beschikken had, was het niet mogelijk, het kluwen in zijn geheel uit de kapsel te lichten, omdat daaruit bindweefselstrookjes tusschen de peripheer gelegen slingers dringen en zich voortzetten tot nabij het centrum. In het centrale gedeelte waren de slingers van het kluwen nagenoeg vrij.

Bij de tweede categorie, in ouderdom op de vorige volgende, puilt de inhoud bij hetinsnijden niet meer naar buiten. Den tumor kan men volkomen halveeren of in kleinere stukken verdeelen, zonder dat het kluwen, dat geheel ingebed is in eene bindweefselmassa, in zijn oorspronkelijke ligging wordt gestoord. Men ziet op doorsnede een flinke fibreuze kapsel, wit van kleur. Uit deze begeven zich breede tusschenschotten, die zich vertakken en onderling weder versmelten, naar het centrale gedeelte en vormen zoodoende een netwerk van bindweefselbanden, die een ietwat glazige kleur bezitten. De

mazen van dat netwerk worden gevormd door ronde of meer ovale gaten en meer langwerpige openingen, die dikwijls U- of S-vormig gebogen zijn. Men krijgt onmiddellijk den indruk, dat een kluwen van buizen door een snijvlak getroffen is.

De ronde en meer ovale openingen geven dan ook toegang tot een buisvormige holte, gevuld met een wormvormig lichaam. De langgerekte en U- of S-vormig gebogene zijn ondiepe groeven, waariu zich hetzelfde wormvormig voorwerp bevindt, maar in de lengterichting gehalteerd. Uit die gaten en groeven kan men den inhoud als korte stukjes van een oorspronkelijk langgestrekt lichaam te voorschijn halen, die dan onder den mikroscoop gedeelten van een worm blijken te zijn.

De derde soort knobbel voelt bij het betasten bijna steenhard aan en geeft bij het doorsnijden een knarsend geluid. De sneevlakte bezit dezelfde tekening als de tumoren van de tweede categorie, doch met dit verschil, dat de witte fibreuze kapsel scherper afsteekt van het centrale gedeelte. De wormjes in de openingen hebben een geelachtige kleur en zijn meer of minder verkalkt. Somtijds ontdekt men midden in het centrale gedeelte of meer peripherer een plek, die een gelijkmatig gele kleur bezit en geen tekening meer vertoont. Men vindt er een amorphe, gemakkelijk fijne te wrijven zelfstandigheid. Een deel van het gezwel, zoowel het bindweefsel als de worm, is aldaar in een necrotische, kazioze massa veranderd.

De dikte der kapsel van de boven beschreven gezwelletjes loopt zeer uiteen. Ik heb geen verband kunnen opmerken tusschen de toename van die dikte en den ouderdom van de tumoren. Zoo vond ik haar bij een blijkbaar reeds ouden knobbel, met gedeeltelijk verkalkte parasiet,  $1/2$  mM. en bij jongere nog weke exemplaren 3—5 mM. Wel schijnt ze bij de kleine tumoren in den regel dunner te wezen dan bij grootere.

De tussenschotten, die uit de kapsel in het gezwelletje dringen, verschillen onderling zeer in breedte. Bij de zeer

jonge der eerste categorie zijn ze slechts duidelijk aan de peripherie, later ook in het meer centraal gelegen gedeelte. Hieruit zou men kunnen besluiten, dat die tusschenschotten bij de ontwikkeling van den tumor uit de kapsel voortkomen en bij het ouder worden diep centraal doordringen tot eindelijk het stadium van categorie twee bereikt is. In dat geval zal dus ook het gezwelletje geleidelijk in diameter toenemen. Toch is dit niet zoodanig, dat *kleine* tumoren steeds *jonge*, de *grootere* steeds *oudere* zijn. Integendeel, onder de kleinste, waarover ik te beschikken had, ter grootte van eene erw, waren even goed volkomen ontwikkelde exemplaren, zelfs reeds verkalkte, als onder de grootste,

*Mikroskopisch* blijk de kapsel uit fibreus bindweefsel te bestaan, waarvan de strengen elkander kruisen, en hoofdzakelijk evenwijdig met het oppervlak loopen. Dikwijls vormen zij lagen, zoodat men van een lamelleuzen bouw zou kunnen spreken. Voorts treft men er vele bloedvaten in aan, zoowel arteriae met dikken, als wijde venae met dunnen wand. Uit de lagen, het meest nabij het centrale gedeelte gelegen, dringen de fibreuze strengen, de vaten met zich mede voerende, naar het inwendige gedeelte van het gezwel en vormen door zich te vertakken en weder samen te smelten de tusschenschotten, die in de tumoren van de tweede categorie de kronkelingen van de parasiet volkomen van elkander scheiden. Vindt men in het kapselweefsel tusschen de fibrillen hoofdzakelijk lange, smalle, spoelvormige kernen, kenmerkend voor het fibrillair bindweefsel, maar betrekkelijk gering in aantal, anders is dit in de strengen, die in de diepte van het gezwel doordringen. De kernrijkdom is er groter, vooral in de jongere tumoren. Voorts zijn die kernen dikker en niet altijd spoelvormig van gedaante. Men vindt ook hier en daar een kleincellige infiltratie, benevens kleine ophooping van rode bloedcellen buiten de vaten, dus haemorrhagieën. Dit laatste meer in het bijzonder in de tumoren van de tweede categorie. Bij die van de eerste, vooral de jongste, zijn de centraal gelegen

slingers van de parasiet ingebed in eene verzameling van leucocyten of zeer jong bindweefsel.

Bij de gezwelletjes van categorie twee blijken soms gedeelten van de tusscheuschotten, en wel hoofdzakelijk dat deel, dat den wand der kanalen vormt, necrotisch te zijn. De oorspronkelijke structuur is er grootendeels verloren gegaan. Geen duidelijke fibrillen noch bindweefselkernen zijn te onderscheiden, maar een homogeen gekleurde massa, waarin men de strengen en lamellen nog eenigszins waarnemen kan. In die massa dringen leucocyten binnen, wier duidelijk te kleuren kernen onmiddellijk opvallen. Ook kunnen er aan de randen van het necrotische gedeelte of meer in het midden groote ophoopingen daarvan ontstaan. Men ziet ook dikwijls een meer of minder brede laag van leucocyten tusschen de parasiet en den wand van het kanaal, waarin ze gelegen is.

Onderzoekt men de stukjes van den worm, die een doorsnede bezit van 600—700 micron, in pluispräparaten en coupes wat nauwkeuriger, dan blijken zij te bestaan uit een omhulsel, dat een ruimte omsluit, waarin drie strengetjes verloopen in de lengteas van het licham. Die ruimte wordt nauwelijks daardoor gevuld. Het omhulsel is een aan de uitwendige zijde geribde lichaamswand, de strengetjes zijn de beide goed ontwikkelde uteri en een geatrophieerd darmkanaal. Hoewel deze drie buisvormige organen in de lichaamsholte wel eens verschillend ten opzichte van elkander en van den lichaamswand liggen, bestaat er toch gewoonlijk een zekere regelmaat. Meestal vindt men het darmkanaal het meest nabij den wand gelegen, welke laatste aldaar een bijzondere structuur bezit. De beide uteri bevinden zich een weinig schuins links en rechts daar boven op een zeer geringen afstand. Dat gedeelte van den lichaamswand, het meest nabij het darmkanaal, wensch ik de *ventrale* zijde te noemen, het tegenover geplaatste deel de *dorsale* zijde. Beide verschillen onderling eenigszins in bouw. Tusschen het dorsale gedeelte van den lichaamswand en de in een groep liggende drie

organen bestaat een wijde, lege ruimte, waarin zelfs in de gekleurde coupes niets te vinden is, of slechts een licht getingeerde massa, resten van het eiwit uit het lichaamsvocht. Vooral in de coupes van jongere tumoren is dit laatste het geval.

De lichaamswand van de parasiet uit de gezwelletjes van de tweede categorie, ter dikte van 30 micron of iets meer, bestaat aan de uitwendige zijde uit een doorschijnende, dunne, chitine-huid, cuticula, voorzien van flauw gekartelde ribben, die nog geen micron boven het oppervlak uitsteken. Zij loopen schroefvormig om het lichaam en zijn op een gemiddelden afstand van 75 micron van elkander verwijderd. Aan de gebogen zijde van het lichaam mat ik ook wel 110 microns.

Onder de cuticula ziet men een korrelige laag, waarin groote, bleke, ovale kernen met een duidelijk kernlichaampje te vinden zijn. Deze laag vormt de binnenzijde van den lichaamswand. In de coupes zijn die kernen en de korrelige structuur niet altijd even goed waar te nemen. Beter gaat dat in de ongekleurde pluispraeparaten, wanneer men den lichaamswand uiteen scheurt en de binnenvlakte op den vlakken kant beziet. Men bemerkt dan ook, aan de dorsale en aan de ventrale zijde, links en rechts van het medianvlak, dicht bij elkander gelegen, een bundeltje fibrillen in de lengteas van den worm. In de coupes zijn deze veel minder goed waar te nemen. Uit de fibrillenbundels aan de dorsale zijde ontspringen korte draadjes, welke zich zijwaarts buigen en in het weefsel eindigen of in de mediaanlijn elkander ontmoeten. Het weefsel tusschen die strengen heeft niet de gemelde korrelige structuur, maar gelijkt meer op een massa rijk aan vacuolen. De fibrillenstrengen aan de ventrale zijde liggen dichter bij elkander. De lichaamswand daartusschen is dunner dan ergens anders. Ter rechter en ter linker zijde van deze dubbele streng daarentegen bereikt die wand al spoedig zijn grootste dikte, om vervolgens geleidelijk te ver-

minderen en als een gelijkmatig dikke laag elkander in het ruggededeelte te ontmoeten. In de korrelige laag dezer zijwanden liggen de reeds beschreven groote kernen. Voorts steken de fibrillenstrengen der dorsale zijde dikwijls een weinig in de lichaamsholte uit.

Bij de parasiet uit de jongere tumoren is de lichaamswand dikker, rijker aan kernen. Men kan meer structuur daarin waarnemen. Voor een nauwkeuriger zoölogische beschrijving van den worm zal men zich voornamelijk van deze of nog jongere exemplaren moeten bedienen. Doch keeren wij terug tot de parasiet uit de gezwelletjes van de tweede categorie.

Van de drie organen, die zich in de lichaamsholte bevinden, blijkt de dunste, met een gemiddelde doorsnede van 60 micron, in de pluispraeparaten te bestaan uit een oogenschijnlijk soliede, korrelige streng, waarin men nog kernen kan herkennen. Het uiterlijk der laatste verraadt den epithelialen oorsprong. Omtrekken van cellen zijn echter niet meer waar te nemen. Ziet men goed toe, dan is het soms mogelijk in het midden in de lengteas een flauw geslingerend lumen te ontdekken. In de gekleurde coupes vond ik daarvan, zoowel in de dwars- als lengtedoorsneden, nagenoeg niets. Ook het korrelig voorkomen is minder duidelijk, terwijl de kernen gewoonlijk slecht te onderscheiden zijn. Treft men echter een bijzonder gunstig gedeelte, dan wordt het mogelijk, iets van den bouw te ontdekken. De streng blijkt dan samengesteld te zijn uit cellen, die in dwarsdoorsnede een driehoekige gedaante bezitten en met de basis naar buiten, met de toppen bijna of volkomen tegen elkander aan liggen. In den worm uit de jongere tumoren is die structuur beter te zien. Het lumen zoowel als de afzonderlijke cellen zijn duidelijker te onderscheiden.

De twee overige strengen in de lichaamsholte zijn de uteri. Zij bereiken een doorsnede van 120—130 micron. In de pluispraeparaten kan men wederom het beste waarnemen, dat de wand ervan een korreligen bouw bezit en

voorzien is van dezelfde soort kernen, die wij reeds in den lichaamswaud zagen. De uteruswand is echter belangrijk dunner dan deze. Interessant is het echter in de verschillende doorsneden achtereenvolgens den inhoud na te gaan. Het lumen is totaal gevuld met eieren, d.w.z. in een vlies omsloten ontwikkelingsstadia van het embryo, of vrije embryonen. In een en de zelfde doorsnede van de parasiet verkeeren deze in den eenen uterus in den regel in een iets hogere ontwikkelingsperiode dan in den anderen.

Men ziet achtereenvolgens in de eieren den korreligen inhoud verdeeld in kleinere of grotere bollen, tot eindelijk duidelijk een kort, zeer dik wormachtig lichaamje daarin te ontdekken valt. Bij het groeien en langer worden knikt het zich aan een der uiteinden samen. Steeds in lengte toenemende, wordt het lichaampje ook smaller en bereikt eindelijk de lengte van een volwassen embryo, dat, door de kleine ruimte besloten, zich meer of minder duidelijk spiraal- of krakelingvormig heeft moeten oprollen. Op een gegeven oogenblik scheuren de eivliesjes, de embryonen strekken zich en verlaten hun omhulsel. De kronkelende parasietjes leggen zich daarbij naast elkander, zoodat de gansche uterus gevuld is met sierlijke geslingerde vlokken, gelijkende op die van krullend haar. Eindelijk strekken zich de embryonen volkomen in de lengteas van den uterus. Op dwars-doorsnede ziet men deze laatste dan geheel gevuld met de dwarscoupes van de jonge parasieten. Wordt de uterus wat schuin of in de lengterichting getroffen, dan kan men zich eerst goed van de langgestrekte, draadvormige gedaante der embryonen overtuigen.

De grootte der kleinste eitjes van de parasiet uit de gewelletjes van categorie twee is  $17.5 \times 7.5$  mmM. Zij bezitten een niet nader te omschrijven inhoud. De eitjes, die de reeds volwassen embryonen bevatten, zijn  $30 \times 35 \times 20$  mmM. Zij nemen dus bij het rijper worden een weinig in grootte toe.

De lengte van het embryo bedraagt 280 micron en soms meer. De dikte is echter nauwelijks 3,5 à 4 micron.

In de jongere parasieten uit de tumoren van de eerste categorie treft men als allerjongste stadium van het ei een kleine spoelvormige cel met kern aan. Zij liggen radiair in groepen bijeen, met een der smalle uiteinden naar een gemeenschappelijk middelpunt toegekeerd. Daarentegen kan men in den uterus nog geen volwassen embryonen vinden. In het gedeelte van dat orgaan, waar ze zouden moeten liggen, ziet men het lumen gevuld met een fijn korrelige massa.

Zooals reeds is medegedeeld was de uterus van de parasiet uit de gezwelletjes der tweede categorie volkomen gevuld met embryonen. Later, in het verdere gedeelte van dat orgaan schijnt het aantal te verminderen. Althans men ziet den onderlingen afstand tusschen de jonge parasieten groter worden. Dit geschiedt het eerst in het centrum en later ook aan de peripherie. Het aantal der embryonen wordt in het midden steeds geringer, totdat er eindelijk niet één parasiet meer te vinden is; nabij den wand kan men er dan nog verscheidene aantreffen. Maar ook hier wordt het aantal geringer, zoodat ten slotte de uterus volkomen ledig is. In plaats van de verdwenen embryonen bevindt zich dan in het lumen wederom een fijnkorrelige massa, evenals die, welke aaugetroffen werd in het ledige gedeelte van het orgaan bij de jonge parasiet van de tumoren der eerste categorie.

Waar blijven die embryonen?

Nimmer vond ik ze in de lichaamsholte der moederparasiet: zij verlaten den uterus dus niet door zich eenvoudig door den wand heen te boren. Er blijft weinig anders over dan aan te nemen, dat ze door den genitaalporus het lichaam verlaten. Bij de natuurlijke baring dezer duizenden van embryonen moet in den buisvormigen uterus eene strooming ontstaan. En aangezien de stroomsnelheid in een buis in het midden sneller is dan nabij den wand, zal ook het centrale gedeelte spoediger outlast zijn van den inhoud dan het peripherie.

De verklaring van het feit, waarom de embryonen het eerst uit het centrale gedeelte van den uterus verdwijnen, is dus eenvoudig.

In geen van de coupes door mij onderzocht vond ik den genitaalporus, ook niet de ophooping van embryonen, die noodzakelijkerwijze aan zijn monding moet plaats hebben. Dit is natuurlijk zuiver een zaak van verder zoeken, waartoe mij de tijd ontbrak. Wel vond ik de jonge parasietjes in het tumorweefsel terug in de tusschenschotten, die de holten omringen, waarin de moederparasiet gelegen is.

Men treft de embryonen niet overal verspreid in het weefsel aan, doch hoofdzakelijk in een enkel gedeelte. Men ziet daar de parasietjes tusschen de kernen en fibrillen van het bindweefsel liggen, nu eens in hunne volle lengte gestrekt, dan weer in sierlijke kronkelingen. Bij goed zoeken ontdekt men verschillende exemplaren, die gedeeltelijk *in een vat gedrongen zijn*. Dit gaf mij aanleiding, ook de afvoerende vaten in de kapsel nauwkeuriger na te gaan. En zoo trof ik na lang vergeefs zoeken een vena aan, waarin duidelijk in het midden tusschen de bloedcellen gedeelten van de door het coupemes getroffen parasiet waren gelegen. Neemt men in aanmerking, dat de gezwelletjes afkomstig zijn van geslachte dieren en dus nagenoeg volkomen bloedloos, dan is het begrijpelijk, waarom eenig geluk bij het zoeken noodig is, wil men in de lege venae nog een parasietje aantreffen. Bij het wegstromen van bloed worden ongetwijfeld ook de embryonen weggesleept. Een gunstiger uitslag verwacht ik dan ook bij niet uitgebloede cadavers, wanneer men de tumoren onmiddellijk na den dood er uitneemt. In de kapsel zag ik nimmer parasietjes buiten de bloedvaten vrij in het weefsel.

Wij mogen dus aannemen, dat de embryonen in het centrale gedeelte van het gezwel in de bloedvaten dringen, namelijk in de dunwandige capillairen en venae. Zij worden in de laatste door den bloedstroom onmiddellijk medegesleept, of bewegen zich aanvankelijk hoofdzakelijk door eigen kracht naar de

wijdere gedeelten dier vaten en passeeren zoodende de afvoerende venae van den tumor, om ten slotte in de bloedbaan van het rund te geraken. Naar alle waarschijnlijkheid zullen niet alle embryonen in het circuleerende bloed te recht komen. Doch de geboorte van duizende exemplaren uit ééne moederparasiet en de aanwezigheid van meerdere der laatste in een rund, maken het mogelijk, dat slechts een klein procentge in zijn pogingen behoeft te slagen om toch in ruime mate in het bloed te worden aangetroffen.

Bij het verhuizen naar het inwendige der bloedvaten zullen allicht laesies ontstaan, die aanleiding geven tot kleine bloedingen of andere circulatie-storingen. Daaraan zijn waarschijnlijk de haemorrhagieën te wijten, van wier aanwezigheid in de tusschenschotten van het gezwel reeds gewag werd gemaakt. Ook het necrotiseeren van een gedeelte van den tumor moet ongetwijfeld daaraan toegeschreven worden.

Ook in de *huid* van de slachtrunderen vond collega HELLEMANS gezwelletjes, wier ontstaan hij met de bovenbeschreven parasiet in verband brengt. Ik zelf zag dergelijke wormfibromen in de huid van *karbouwen*, alwaar ze de grootte van een kindervuist kunnen bereiken. Zij gelijken bij dit laatste dier, wat hun bouw betreft, zeer veel op de reeds beschreven gezwelletjes. Evenzoo bestaat er veel overeenkomst tusschen de parasieten. Toch zijn er verschillen in de détails, b.v. in den bouw der geribde cuticula. Het zal daarom raadzaam zijn, den worm der karbouwen voorloopig niet op eene lijn te stellen met dien van de runderen, al kan dan ook minstens een nauwe verwantschap als vast staande worden aan genomen.

In de literatuur, waarover ik te beschikken heb, trof ik niets aan over dergelijke wormfibromen, voorkomende onder de borstspieren en in de huid bij runderen of karbouwen. Slechts van de *filaria medinensis* wordt gewag gemaakt, als een veel voorkomende huidparasiet bij het rund in Egypte. Arabieren hebben aan de ziekte, door genoemden worm bij

den mensch veroorzaakt, een naam gegeven, die AVENZOAR vertaalt door *Mal des boeufs*. Ook MARCHAIS heeft een dergelijke, maar even onvolledige waarneming voor de Kust van Guinea gedaan <sup>1)</sup>.

In ieder geval is de door mij beschreven worm de *filaria medinensis* niet. Want hij verschilt daarvan, behalve door zijn afmetingen, door het bezit van een dubbel uterus. Ook de embryonen gelijken niet volkomen op elkaar. Die der *f. m.* bezitten een veel dunner staartgedeelte <sup>2)</sup>.

Bij de equinen daarentegen kent men sedert lang een worm, die veel gelijkt op den door ons beschrevene en aanleiding kan geven tot het ontstaan van tumoren in het losse bindweefsel of in de pezen, nl. de *filaria s. spiroptera reticulata*. NEUMANN schrijft daarover in zijn handboek het volgende: „Ce ver, propre aux Equidés, a été découvert en 1840 par „HERMANN et BLEIWEISS. .... On l'a observé quel- „quefois dans le ligament cervical ou dans le tissu des artères „voisines, entre les fibres musculaires et dans des nodules sous- „cutanés, mais le plus souvent dans les tendons des fléchisseurs „du pied, dans le ligament suspenseur du boullet et dans les „parois de l'artère collatérale du canon”.

Dit nader beschrijvende zegt hij verder: „Son siège le plus „fréquent, et aussi le plus important parce qu'il se traduit par „des symptômes significatifs, est dans les membres et à peu „près exclusivement dans les antérieurs. La présence des vers „détermine la formation de tumeurs isolées (fibromes parasi- „taires), qui se voient dans la région du tendon, en dedans, „en dehors ou en arrière du perforé; au genou, en dedans ou „en dehors au voisinage de l'insertion des fléchisseurs de „métacarpe; à la face externe ou postérieure de l'avant-bras; „en des points variés de l'épaule et du bras etc”.

1) L. G. Neumann, *Traité des maladies parasitaires*.

2) *Jahresbericht der Veterinärmedizin, 1889. Die thierischen Para- siten des Menschen, Prof. Dr. Braun. Traité des maladies parasitaires non microbiennes des animaux domestiques, L. G. Neumann.*

Door de zenuwen en pezen te drukken veroorzaken zij pijn, ten gevolge daarvan kreupelheid, waarvan de ware reden onbekend blijft, zoolang het gezwel, dat de worm teweegbrengt, zich nog niet duidelijk heeft ontwikkeld. Wegnemen van den tumor kan genezing aanbrengen. NEUMANN zegt verder: „La tumeur extraite est, en général, irrégulièrement ovoïde „et longue de 3 à 6 centimètres. Elle est constituée par un „tissu fibreux dense, souvent calcifié, englobant des noyaux „jaunâtres, au sein desquels se trouve le ver, qui n'a encore „été extrait que par fragments.” De wijze, waarop deze parasiet tumoren kan vormen, is dus vrij wel gelijk aan de door ons beschrevene.

De worm, die de stoornissen bij het paard veroorzaakt, is volgens NEUMANN's handboek een *spiroptera*, tegenwoordig schijnt de genoemde autoriteit hem weder tot de *filariae* te rekenen <sup>1)</sup>. Oordeelende naar de teekeningen, die in dat werk voorkomen, gelijkt de door mij beschreven parasiet zeer veel op die van het paard. Slechts in de afmetingen en de détails der cuticula vond ik eenig verschil. Een volledige vergelijking is tot nu toe nog niet mogelijk, daar het mij niet gelukte een kopgedeelte van den worm en een mannelijk exemplaar te vinden, beide zoo noodig voor eene nauwkeurige determinering. Bij den worm van het paard kan men rekenen, op een aantal van 10 tot 15 vrouwelijke exemplaren ook eens een mannelijk individu te vinden <sup>2)</sup>. Ik vond bij het rund in de tumoren, waarin de bouw nog te onderscheiden was, slechts wijfjes. Toch geloof ik nu reeds gerechtigd te zijn den worm van het rund voor een naverwante aan dien van het paard te houden.

Bij de parasiet van het paard werd eene verhuizing der embryonen naar den bloedstroom reeds lang als mogelijk verondersteld. Meermalen vond men zelfs jonge filariaparasieten in het bloed circuleerende. TSCHULOWSKI echter

<sup>1)</sup> Bulletin de la Soc. centr. de Méd. Vét., 1900 pag. 559.

<sup>2)</sup> Jahresbericht der veterinärmedicin 1884. TSCHULOWSKI, p. 70.

meent ook eene verspreiding langs de lymphebanen te mogen aannemen. Hij vond ten minste bij paarden, behept met *F. reticulata*, herhaaldelijk filaria-embryonen in de lymphé en synovia van het aangetaste been. Wel waren deze diertjes grooter en meer ontwikkeld dan die hij in den uterus van de moederparasiet aantrof, doch dat zou verklaard kunnen worden door hun groei na de uitzwerming <sup>1)</sup>.

Hoe zij verder het lichaam verlaten om een nieuwe gastheer te zoeken, wordt niet nader medegedeeld. Waarschijnlijk geschieht dat voor de embryonen van de *F. reticulata* en de door mij beschrevene op dezelfde wijze, als zulks plaats heeft met de in het bloed circuleerende embryonen der *F. immitis* en de *F. nocturna*, namelijk door bloedzuigende insecten.

Ten slotte nog een overzicht van den gang der ontwikkeling van parasiet en tumor, zooals ik mij dien bij het rund voorstel. De parasiet geraakt op onbekende wijze op de predilectieplaats in het lichaam, terwijl zij hoogst waarschijnlijk in bevruchten staat verkeert. Ter plaatse aangekomen windt ze zich tot een kluwen samen en veroorzaakt in hare omgeving een zoodanigen prikkel, dat eene ontsteking daarvan het gevolg is. Er heeft vorming van granulatieweefsel plaats, waaruit eene kapsel wordt geboren. Het granulatieweefsel dringt daarna dieper tusschen de slingers van de parasiet en brengt hier de reeds meermalen genoemde tussenschotten voort. Dit is zeer ten voordeele van den worm. Want het bindweefsel, dat hem omsluit, is rijk aan vaten en kan dus alle deelen van de parasiet ruimschoots voorzien van voedende sappen. Als gevolg daarvan wordt een gedeelte harer organen voor het verdere leven in dienst van het nageslacht onnoodig. Deze atrophieën en slechts de uterus met zijne aanhangselen ontwikkelt zich in buitengewone mate. Het geheele dier wordt slechts baarmoeder en omhulsel. De

<sup>1)</sup> Der Thierarzt, 1888: referaat.

eieren worden daarin rijp, de embryonen verlaten het ei, de baring heeft plaats, waarna de embryonen naar de bloedvaten verhuizen. Een gedeelte althans bereikt dat doel en circuleert in de bloedbaan. De moederparasiet heeft daarmede aan haar plicht voldaan, sterft af en verkalkt.

---

#### VERKLARING DER PLAAT.

(alle figuren halfschematisch).

- fig. 1: Ei met embryo. (300 maal vergr.).
- fig. 2: Zeer jonge eitjes, ieder bestaande uit één cel, (300 maal vergr.).
- fig. 3 en 4: Embryonen, (300 maal vergr.).
- fig. 5: Lichaamswand van den worm (50 maal vergr.).
- fig. 6: Dwarse doorsnede door een worm uit een gezwel van de tweede categorie (50 maal vergr.).

---



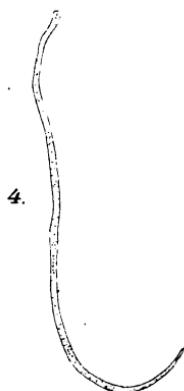
1.



2.

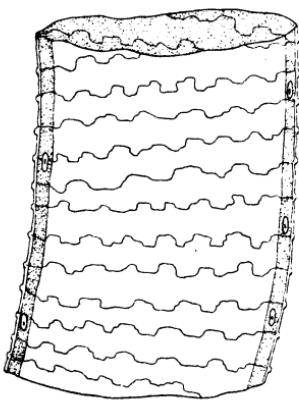


3.

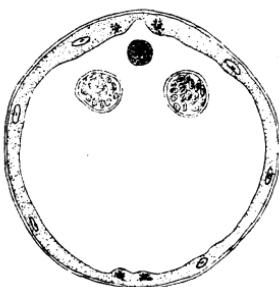


4.

5.



6.





## Kleine mededeelingen.

---

### EEN MOLLUSCUM- OF GRAEGARINENGEZWEL BIJ HET PAARD.

In den loop van het jaar 1903 bood de militaire Paardenarts H. J. TROMP DE HAAS een merkwaardig gezwel ter onderzoek aan, dat afkomstig was uit den rechter voorhoofdsboezem van een paard, lijdende aan chronische éénzijdige neusuitvloeiing, gepaard met herhaaldelijk neusbloeden. Ook een stuk van een der neusschelpen der rechter zijde, waarop zich een aantal wratvormige woekeringen bevonden, werd daarbij gevoegd.

Het gezwel, ter grootte van een kleinen oranjeappel, heeft een onregelmatige gedaante en een oppervlakte, die grootendeels vrij effen, maar volkommen dof is. Nergens kan men den glans van eenig epithelbekleedsel ontdekken. Aan ééne zijde is de tumor bijzonder onregelmatig, het weefsel ziet er zeer gehavend uit. Waarschijnlijk heeft het hiermede aan het lichaam vastgezeten. Het geheel moet dan het uiterlijk van een poliep met breeden steel gehad hebben. Bij het betasten blijkt het gezwel vrij week te zijn. Vooral het inwendige gedeelte, dat na het doorsnijden bloot komt, is zacht en laat een troebel vocht ontsnappen. Het gezwel maakte aanvankelijk den indruk een week sarcoom te zijn.

Een mikroskopisch onderzoek van het vocht leert echter heel wat anders. Dit bevat n.l. een onnoemelijk aantal kleine cellen van verschillende gedaante en behalve deze ook grote bollen met een duidelijken wand. Vele daarvan liggen afgezonderd, andere daarentegen zijn in groepen vereenigd en in een niet nader te omschrijven zelfstandigheid ingebed. Terwijl de kleinste exemplaren dezer bollen een doorsnede van 5 micron bezitten, zijn de meeste groter, en wel van

17 tot 42 micron. Ook bollen met een diameter van 54 micron zijn niet zeer zeldzaam. De reuzen kunnen een doorsnede bereiken van 68, zelfs mat ik éénmaal 85 micron.

Uitgezonderd de kleinste exemplaren, waarbij het twijfelachtig is, zijn alle bollen, zooals reeds gemeld, van een duidelijken wand voorzien. Gewoonlijk is deze bij de groote dikker dan bij de kleine. De dikste, die ik mat, vertoonde een doorsnede van 13 micron. Bij het meerendeel echter is die afmeting veel geringer en schoommelt zij tusschen 0,5 of minder en 7 micron. Voorts is de wand der kleine bollen hyaline, gelijkmatig van dikte en duidelijk door een dubbele lijn begrensd. De grootere, waarschijulijk oudere, exemplaren hebben daarentegen een wand opgebouwd uit circulair verloopende lagen. Zoodra deze een dikte van 3 tot 3,5 micron bereikt, doet zich de uitwendige begrenzing bij een 500 malige vergroting voor als een gelobde lijn. De wand schijnt dan uit segmenten te zijn samengesteld.

De inhoud van deze bollen, die men zeer geschikt kleine cysten zou kunnen noemen, bestaat uit een op protoplasma gelijkende massa, welke gewoonlijk de geheele ruimte door den wand omsloten vult, maar ook wel tot een kleinen bal samengetrokken in het midden ervan of meer peripheer gelegen kan zijn. In den regel is hij fijn korrelig, terwijl het soms gelukt daarin iets te ontdekken, dat op een kern of op meer kernen gelijkt. Ook schijnt het soms, dat de korrelige massa in de grootere cysten in kleine bollen verdeeld is. De beide laatste bijzonderheden zijn echter slechts onduidelijk te zien, wat men allicht genegen is toe te schrijven aan de ondoorzichtigheid van den inhoud der cysten. Doch de toevoeging van een 10% kaliloogoplossing, dat beter dan glycerine of azijnzuur dit bezwaar volkommen opheft, brengt daarin geene verandering aan. Wel valt dan in sommige cysten de aauwezigheid van hyaline korrels van verschillende grootte op. Pogingen om deze korrels door jodium of zwavelzuur rood of violet te kleuren (een eigenschap van de zoogenaamde

graegarinekorrels) slaagden niet. Jodium tint den inhoud der cysten gelijkmataig licht geel, osmiumzuur maakt dien donkerbruin, somtijds bijna volkomen zwart. Ook neemt hij gaarne kleurstoffen op, maar de bijzonderheden van den bouw worden daardoor geenszins duidelijker.

Wanneer men pluispraeparaten maakt om de cysten vrij te maken, worden allicht de wanden van enkele dezer bollen verscheurd. De inhoud, door het conservatiemiddel gehard, treedt dan in zijn geheel naar buiten, terwijl het omhulsel als een ledige zak achterblijft. Ook verschrompelde en gedrukte cysten treft men in zulke praeparaten aan. Deze vervormingen zijn echter niet uitsluitend op rekening van de ruwe behandelingswijze te stellen, want ook in de coupes kan men zulke exemplaren terugvinden. Verder vindt men in de pluispraeparaten, behalve de reeds vermelde kleine cellen, enkele groote, die meer dan één kern schijnen te bezitten. Ook klompjes, bestaande uit een korrelige massa zonder kern, kan men er in aan treffen.

Onderzoekt men den bouw van het gezwel door middel van gekleurde coupes, dan bemerkt men, dat de weeke tumor een geraamte bezit samengesteld uit groote bundels fibrillair bindweefsel met spoelvormige kernen en flinke aan- en afvoerende vaten. In de praeparaten ziet men ze nu eens in de lengte-, dan weer in de dwarsrichting of meer schuin getroffen. Die bundels splitsen zich, de vaten met zich voerende, in kleinere, welke zich wederom vertakken en ten slotte overgaan in een fijn vaatrijk reticulair weefsel. In de mazen daarvan liggen de kleine polymorphe cellen met goed kleurbare kern, die ook in de pluispraeparaten zoo talrijk vertegenwoordigd waren. Verder ziet men, dikwijls zeer dicht bij elkander gelegen, tal van nesten, bestaande uit de reeds beschreven ronde cysten, die onderling zeer in grootte verschillen. Ook geheel afgezonderd liggende exemplaren zijn er te vinden. Verreweg het meerendeel dezer cysten of cystengroepen zijn ingebed in een niet nader te omschrijven corre-

lige massa, waarin men nu eens duidelijk, dan weder zeer moeilijk of in het geheel niet bleke kernen kan onderscheiden. Naar mijne meening hebben wij hier met groote reuzencellen te doen, waarvan de kernen in verschillende toestanden van degeneratie verkeeren. Bij goed zoeken treft men er aan, die den typischen bouw der „Fremdkörper“-reuzencellen vertoonen. De kernen liggen dan aan één zijde van de cel eenigszins waaiervormig gerangschikt, terwijl in het tegenovergestelde gedeelte zich één of meer cysten bevinden. Zoodra het aantal der laatste wat groot wordt, vindt men de kernen niet meer aan één zijde verzameld, maar verspreid door de cel en tusschen de bollen in. Ook kleine reuzencellen zonder cysten of cysten, die volkomen vrij in het weefsel liggen, zijn in de coupes te vinden.

Voorts kan men zich daarin nader overtuigen, dat deze vreemde lichamen bijna alle een wand bezitten en dat de bouw van dezen en de aard van den inhoud geheel overeenkomen met hetgeen reeds in de pluispraeparataten werd waargenomen. Ook thans kan men niet met zekerheid de aanwezigheid van een kern aantoonen. Meestal ontbreekt elk spoor daarvan. Ledige en verschrompelde cysten liggen hier en daar in een gering aantal door het weefsel verspreid. Voorts bevinden zich op enkele plaatsen kleine klompjes korrelig plasma zonder kern, die groter zijn dan de gewone polymorphe bindweefselcellen. Waarschijnlijk zijn deze dingen de jonge wandlooze exemplaren van de cysteuze bollen.

Men treft die bollen en de nesten ervan niet uitsluitend in het reticulaire bindweefsel aan; ook tusschen de fibreuze strengen, die het geraamte van het gezwel vormen, kan men ze zien liggen. Minder talrijk en meer afzonderlijk, of slechts tot kleine groepen vereenigd, vindt men ze in de oppervlakkige lagen van het gezwel, alwaar duidelijk een necrose van het weefsel kan worden vastgesteld. Enkele cysten liggen zelfs zoo nabij het oppervlak, dat het den schijn heeft alsof zij spoedig zullen worden uitgestooten. Dat dit gebeuren kan,

bewijst wel de aanwezigheid dezer cysten in het secreet, dat eenmaal uit den voorhoofsboezem in den neus vloeide en waarvan men de overblijfselen in de crypten tusschen de wratvormige woekeringen op de neusschelp aantreft. In de necrotische laag aan de oppervlakte, die zeer ongelijk van dikte en meestal vrij scherp van het normale tumorweefsel afgescheiden is, bevinden zich vele leucocyten met gefragmenteerde kern. Een epithellaag is echter nergens te vinden.

Uit het bovenstaande blijkt dus, dat het gezwel geheel uit bindweefsel is opgebouwd en eigenaardige vreemde lichamen bevat, die meestal van een wand voorzien zijn en in reuzencellen kunnen liggen. De aard dezer vreemde lichamen heb ik niet met zekerheid kunnen vaststellen. Zoogenaamde „Zelleinschlüsse" zijn het zeker niet. Waarschijnlijk heeft men hier met een nieuwe parasiet uit de groep der Protozoën te doen. Het was mij echter niet mogelijk aan het geconserveerde praeparaat de soort ervan nader te bepalen. Zij komt eenigszins overeen met de eigenaardige vormsels, die men in het *epithelioma contagiosum* der vogels heeft aangetroffen en als *graegarina avium* heeft beschreven. Het is dan ook om die reden, dat ik den tumor voorloopig den naam van *molluscum- of graegariniengezwel* heb gegeven.

Op de neusschelp, ons gelijktijdig ter onderzoek aangeboden, bevonden zich wratvormige woekeringen, die aanvankelijk de hoop gaven, het beeld eener beginnende infectie te zullen vinden. Dit bleek echter niet zoo te zijn. De epithellaag was glad en op enkele plaatsen verloren gegaan. Waarschijnlijk zijn deze wratten door eene chronische prikkeling van het secreet uit den voorhoofsboezem ontstaan. In de groeven tusschen de woekeringen kon ik in de coupes nog de resten van dat secreet terugvinden en in enkele praeparaten ook de cysteuze bollen, die daarin aanwezig waren. In of onder de epithellaag der wratten was geen spoor van deze eigenaardige vormsels te ontdekken.

J. DE DOES.

## ACIDUM ARSENICOSUM ALS DESINFECTANS.

In den loop van het jaar 1903 verzocht een Chineesche huidenhandelaar om toestemming, voortaan zijn huiden, voor zeetransport bestemd, te mogen desinfecteeren met een praeparaat uit het Chemisch Instituut van Dr. NIEDERSTADT te *Hamburg*, in plaats van met eene daarvoor gebruikelijke oplossing van sublimaat. Door dit laatste middel zouden de huiden naemelijk hunne rekbaarheid verliezen en daarmede dus ook een groot deel van hunne handelswaarde. Als gevolg hiervan werd bij het Laboratorium bericht ingewonnen of het praeparaat van Dr. NIEDERSTADT geschikt de sublimaat-oplossing zou kunnen vervangen. Geen nadere inlichtingen werden verstrekt omtrent de samenstelling of het gebruik van het middel, noch werd een monster ter beproeving aangeboden. Slechts een paar etiquetten, waarvan op het eene het waarschuwingsswoord „poison” en op het andere de plaats van herkomst met den naam van den fabrikant waren gedrukt, moesten ter nadere informatie dienen.

Het gelukte den handelsnaam van het middel op te sporen. Men kan het te Batavia verkrijgen onder den naam van *Huidengif* of „*Coriativ or Preservativ for dry hides*”, terwijl een bezoek aan een huidendrogerij ons in het bezit bracht van een monster van het praeparaat en het gebruik ervan leerde kennen.

Het „Coriativ” bleek bij nader onderzoek rijk te zijn aan arsenik, bij de ontleding werd een zware spiegel verkregen. Die uitkomst vond later nadere bevestiging in een schrijven van den Chef over den Geneeskundigen Dienst, waarin de samenstelling van het praeparaat stond vermeld. Het is eene alkalische waterige oplossing van 4% acidum arsenicosum, door een spoer tannine bruin gekleurd. In de huidendrogerij gebruikte men het middel door het vooraf te verdunnen met ongezuiverd kaliwater. De gedroogde huiden nu werden in een cementen bak gedurende  $\pm$  10 minuten

blootgesteld aan de aldus verkregen oplossing en daarna snel in de zon gedroogd. Slechts de zeer oppervlakkige lagen der huid konden door deze behandeling gedrenkt worden met arsenik en diende zulks blijkbaar slechts om haar te beschermen tegen de vernielzucht van ongedierte.

In de literatuur vindt men omtrent de waarde van arsenik als desinfectans zeer weinig. De klassieke onderzoeken van R. KOCH „Ueber Desinfection“ in de Mittheilungen aus dem kaiserlichen Gesundheitsamt vermelden de vernietigende werking van een 1:1000 oplossing van acidum arsenicosum op miltvuursporen. KOCH koos deze sporen als proefobject om de volgende redenen: „Ein Mittel, welches die Entwickelungsfähigkeit dieser Sporen in kurzer Zeit vernichtet, „besitzt nach allen bis jetzt vorliegenden Erfahrungen auch „die Fähigkeit, in annähernd derselben Zeit und Concentration alle übrigen Keime von Mikroorganismen zu tödten“. Verder zegt KOCH, de voorwaarden vaststellende, waaraan een desinfectiemiddel moet voldoen: „Anderseits verdient ein „Mittel, welches so exquisite Infectionskerne, wie die Milz-„brandsporen sind, nicht zu bewältigen vermag, auch nicht „als ein zuverlässiges Desinfectionsmittel angesehen zu werden“. Vooral voor huiden is het noodig, dat men dien hoogen eisch stelt, daar de meest gevreesde infectie, die door dit handelsartikel wordt overgebracht, juist het miltvuur is. Het zijn de huiden der aan die ziekte lijdende en clandestien geslachte dieren, of die afkomstig van versche cadavers, welke het meeste onheil aanbrengen. De andere infectiestoffen, de sporenloze pathogene bacteriën, de pathogene protozoën en de nog onbekende infectieuze microorganismen staan in tenaciteit zeer ten achteren bij de miltvuurspoor. Op vele oefent de sneldrogende invloed van de zon reeds een doodende werking uit.

KOCH dan vond, dat de inwerking van eene 1:1.000 waterige oplossing van acidum arsenicosum gedurende 6 dagen niet in staat was miltvuursporen te doden. Doch na

10 dagen kon geen enkele kiem meer tot ontwikkeling gebracht worden. Sterkere arsenikoplossingen werden niet beproefd, ook werd niet nagegaan of de toevoeging van een alkali instaat was den doodenden invloed te verhogen. Ik besloot door een paar eenvoudige proeven mij daaromtrent te vergewissen. Het volgende werd daartoe verricht.

Katoenen en zijden draadjes werden na vooraf behoorlijk te zijn gesteriliseerd, in eene flinke waterige suspensie van miltvuursporen gedoopt en na daarmede volkomen te zijn gedrenkt, gedurende eenige uren bij 37° gedroogd. Deze sporendraadjes dienden als proefobjecten en werden gebracht in

- a.* eene waterige oplossing van acidum arsenicosum 1 : 1.000,
- b.* in het onverdunde praeparaat van Dr. NIEDERSTADT.

Na 5 minuten, 15 minuten, een half uur, een heel uur, 2 uren, 4 uren enz. tot 24 uren toe werden proeven der draadjes uit de oplossingen opgevist en uren lang uitgewasschen in kolfjes gevuld met steriel water, om vervolgens te worden uitgespreid op glycerine-ager. In geen enkele der draadjes bleken de sporen gedood te zijn, daar ik welige culturen verkreeg van miltvuurbacillen. Ook de sporendraadjes, die 2, 3, 4, tot 30 dagen toe in de oplossing hadden verblijf gehouden, leverden mooie culturen. De zelfde resultaten gaven de proefjes nog na 2 en 3 maanden, met dit verschil, dat van de sporendraadjes, die in het onverdunde praeparaat van Dr. NIEDERSTADT hadden gelegen, enkele niet, en de andere eerst na eenige dagen waren opgekomen. Dus na 3 maanden kon van dit middel enige schadelijke invloed op de mitvuursporen worden vastgesteld. Eerst na 5 maanden bleken al de sporen der draadjes gedood te zijn. Die uit de oplossing van 1 : 1.000 waren echter nog volkomen kiemkrachtig gebreven. Hierbij dient nog te worden medegedeeld, dat de oplossingen gedurende dien tijd in concentratie waren toegegenomen door eene belangrijke verdamping van het water.

De verkregen resultaten bleken dus zeer te verschillen van die door KOCH verkregen. Het was mogelijk, dat het verschil

gezocht moest worden in de sterkte der suspensie van miltvuursporen waarmede de draadjes gedrenkt waren. Ik besloot de proef te herhalen met minder zwaar geïnfecteerde draden. De resultaten waren echter niet beter. Na 40 dagen hadden de proefobjecten uit de 1:1.000 oplossing en het praeparaat van Dr. NIEDERSTADT nog volkomen hun kiemkracht behouden. Vervolgens werd een dergelijke proef genomen met een zelfbereide sterk alkalische 4% oplossing. Doch ook hierin hadden de miltvuursporen na 10 dagen hun kiemkracht nog bewaard. Proefdraden met de sporen van den bacillus subtilis bleken na 17 dagen nog welige culturen te kunnen geven.

Uit het bovenstaande volgt dus, dat acidum arsenicosum geen noemenswaardig desinfecteerd vermogen bezit en dat het praeparaat van Dr. NIEDERSTADT in geen geval eene desinfectie door middel van de gebruikelijke sublimaatoplossingen mag vervangen.

J. DE DOES.

---











M529527

RC960

W53

ser. 2A, no. 5

ser. 2B, no. 3

BIOLOGY

LIBRARY

JAN 28 1948

M529527

RC960

W53

ser. 2A, no. 5

ser. 2B, no. 3

BIOLOGY

LIBRARY

